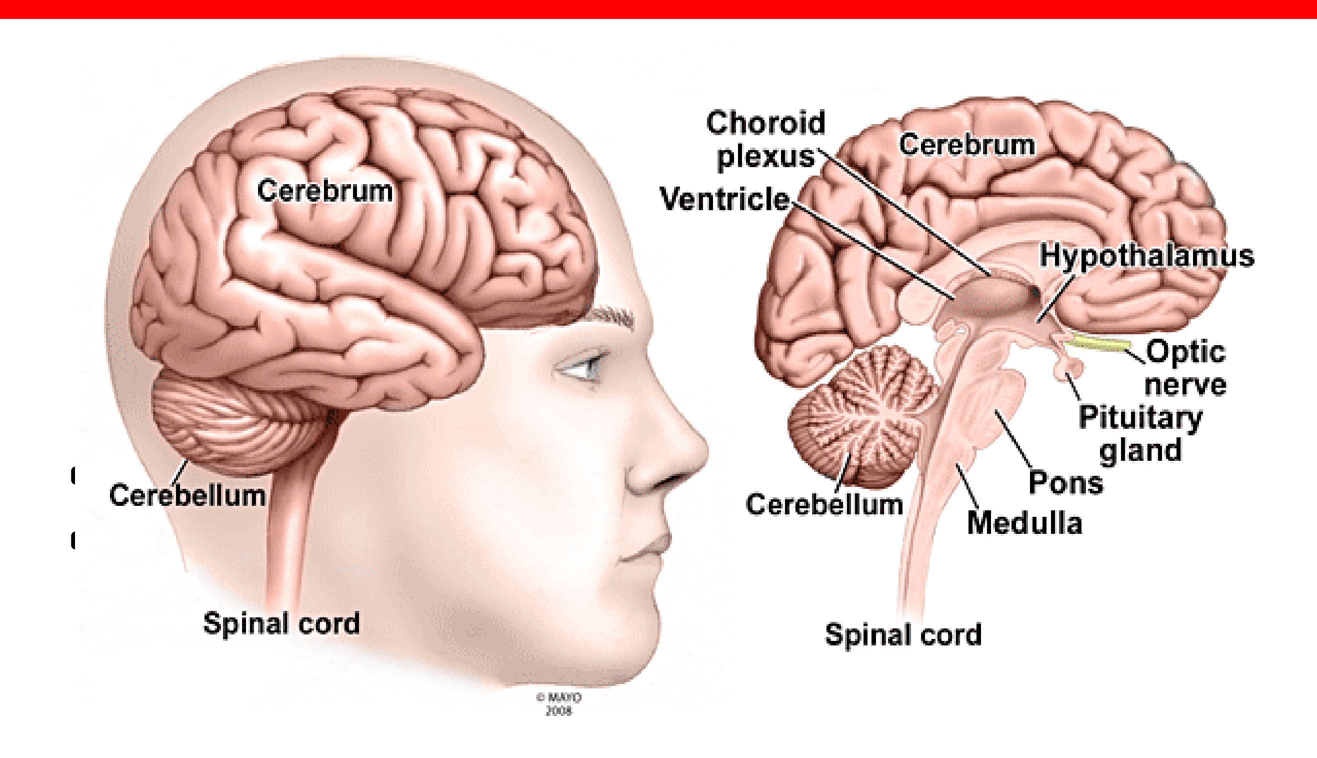
أدوية الجهاز العصبي



الاستاذ الدكتور علي اسماعيل عبيد السنافي

دكتوراه في علم الادوية والعلاج

رئيس جامعة ذي قار

2009

أدوية الجهاز العصبي

أدويـة الـجهـاز الـعصبـي

تأليف

الأستاذ الدكتور علي إسماعيل عبيد السنافي

أستاذ الأدوية في كلية الطب جامعة ذي قار

رئيس جامعة ذي قار

2009

مقدمة المؤلف

يحتل الجهاز العصبي المركزي مكان الصدارة الوظيفية بين أجهزة الجسم المختلفة ، فان الجهاز العصبي يوفر معظم الوظائف التحكميه في الجسم ، ان التحكم في الوظائف السلوكيه هي واحده من أهم وظائف الجهاز العصبي ، فهو فريد في فعالياته التحكميه البالغة التعقيد والتي يتمكن من القيام بها باستلامه الملايين من المعلومات من مختلف الأعضاء الحسيه ويكاملها كلها لتحديد الاستجابة المناسبه للجسم . ان قسم الجهاز العصبي الذي يتحكم في الوظائف الحشويه في الجسم يسمى بالجهاز العصبي الذاتي أو المستقل ، ويتحكم هذا الجهاز في الوظائف القلبيه الوعائيه وحركة العضلات والإفراز في المسلك المعدي المعوي والمسالك التنفسيه والجهاز البولي والتحكم في درجة الحرارة والعديد من الوظائف الأخرى التي يتحكم ببعضها بشكل كامل وفي بعضها بشكل جزئي ، واهم وظائف هذا الجهاز هي السرعه والشدة التي يستطيع بواسطتها تغيير الوظائف الحشويه كسرعة القلب وقطر ألاوعيه الدمويه وضغط الدم وافراغ الجهاز الهضمي والبولي والتعرق ....الخ .

وكانت ومازالت أدوية الجهاز الجهاز العصبي تأخذ الحصه الأوفر من محاضرات مادة الأدوية لطلبة كليات المجموعه الطبيه ، وكانت دائما بحاجه الى نوع من التبسيط ليسهل فهمها واستساغتها لذا جاء هذا الكتاب ليغطي دوائية الجهاز العصبي المركزي والمحيطي باللغة العربية التي تمتلك القدره العاليه لاستيعاب جميع أنواع العلوم ومنها العلوم الطبيه ، آملا ان أكون قد رفدت المكتبة العربية بما يخدم الاختصاصيين و الطلبه والدارسين .

المؤلف

كتب البروفسور مانيوشير أبادي في كتابه في علم الأدوية

Ebadi, M. Pharmacology : An illustrated review with questions and explanations. 3rd ed. Little Brown and Company , Boston 1996

النصوص التالية :

- **في الفصل الذي يتحدث فيه عن الغدد الصماء كتب :**

The ink of the scholar is more sacred than the blood of the martyr

Prophet Mohammad

ان مداد العلماء خير من دماء الشهداء

النبي محمد

- **وفي الفصل الذي يتحدث فيه عن علاج السموم كتب :**

He who save one life is as one who has saved a whole world

وهو نص من الآيه 32 من سورة المائده

من قتل نفسا بغير نفس او فساد في الارض فكأنما قتل الناس جميعا ومن أحياها فكأنما أحيا الناس جميعا

الجهاز العصبي الذاتي (المستقل)

Autonomic Nervous System

الجهاز العصبي الذاتي (المستقل) Autonomic Nervous System

ان الجهاز العصبي يقسم تشريحيا الى قسمين الجهاز العصبي المركزي CNS الذي يتكون من الدماغ والحبل الشوكي والجهاز العصبي المحيطي او الطرفي PNS الذي يتضمن الأعصاب خارج الجهاز العصبي المركزي . ان الجهاز العصبي الطرفي يتكون وظيفيا من الأعصاب الجسمية والتي تحكم السيطرة على الحركات الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة ، والجهاز العصبي الذاتي الذي ينظم الفعاليات اللاإرادية الحيوية للجسم دون المشاركة الواعية للدماغ والذي يتكون من الأعصاب الصادرة التي تغذي العضلات الملساء للأحشاء والعضلة القلبية والأوعية الدموية والغدد خارجية الإفراز، لهذا فانه يسيطر على الهضم والضخ القلبي والجريان الدموي وإفراز الغدد وان أهم الخواص البارزة للجهاز العصبي المستقل هو السرعة والشدة في تغيير الوظائف الحشوية فمثلا تستطيع أعصاب هذا الجهاز خلال 3-5 ثوان من مضاعفة سرعة القلب وخلال 10-15 ثانية مضاعفة الضغط الشرياني ويحدث التعرق ويفرغ المثانة لاإراديا خلال ثواني .

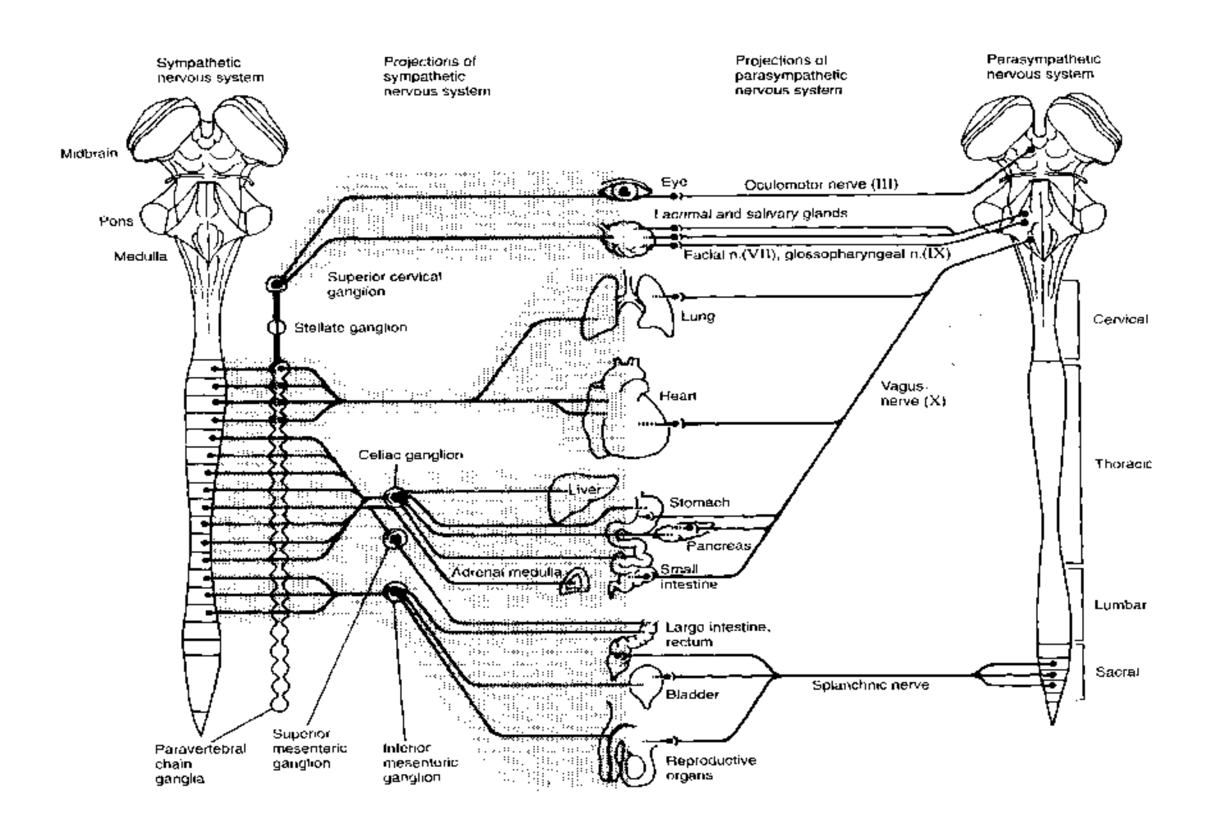
ان الجهاز العصبي الذاتي او المستقل يحمل النبضات العصبية من الجهاز العصبي المركزي الى الاعضاء بنوعين من الاعصاب الصادرة الاول هو الليف العصبي ماقبل العقدة preganglionic neuron ويكون جسم الخلية العصبية موجودا في الجهاز العصبي المركزي في جذع الدماغ brainstem او الحبل الشوكي ويعمل هذا الليف ترابط اشتباكي في العقدة العصبية ganglia . هذه العقدة تعمل كمحطة بين الليف ماقبل العقدة والليف مابعد العقدة postganglionic neuron الذي ينتهي بالعضو الهدف مثل العضلات الملساء ، الاحشاء ، العضلة القلبية ، الغدد ذات الافراز الخارجي .

يتكون الجهاز العصبي الذاتي او المستقل من :

أ- **الجهاز العصبي الذاتي الودي sympathetic**

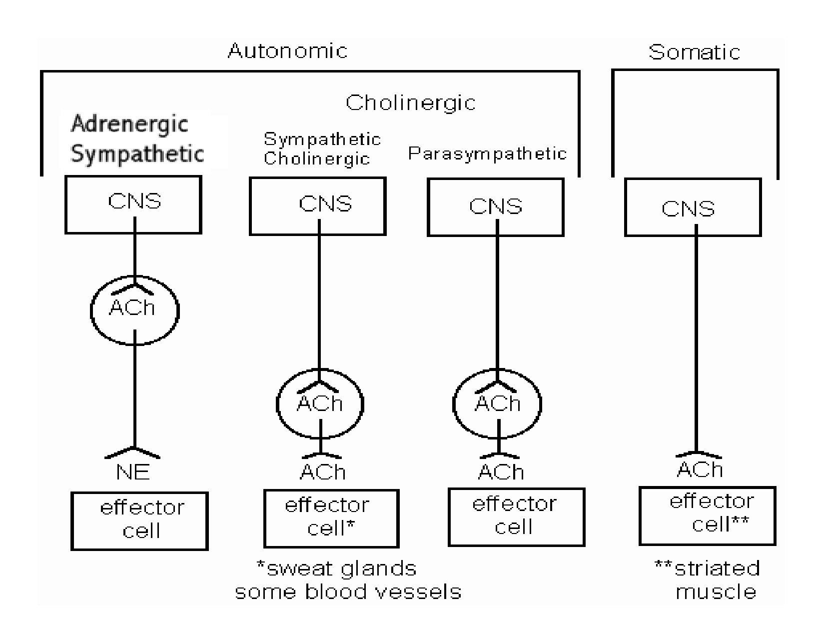
ب- **الجهاز العصبي الذاتي اللاودي parasympathetic**

تشريحيا تخرج هذه الاعصاب من منطقتين مختلفتين في الحبل الشوكي ، ان الياف الجهاز الودي تخرج من المنطقة الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وعقدها تكون قريبة من الحبل الشوكي لان الليف ماقبل العقدة يكون قصيرا فتشكل العقد سلسلة شبيهة بالحبل cord-like chain موازية للحبل الشوكي وعلى جانبيه ويكون الليف مابعد العقدة طويلا وينتهي بالعضو . اما في الجهاز العصبي الذاتي اللاودي فان الالياف ماقبل العقدة تخرج من المنطقتين القحفية والعجزية للحبل الشوكي ويكون الليف ماقبل العقدة طويلا والليف مابعد العقدة قصيرا بحيث تكون العقدة قريبة من العضو المغذى بالليف مابعد العقدة (شكل رقم 1، 2).



شكل رقم 1: مناطق خروج الاعصاب الوديه واللاوديه من الحبل الشوكي

يكون النقل العصبي في كل من العقد الودية واللاودية بواسطة الاستيل كولين اما النواقل التي تتوسط الفعل بين الالياف مابعد العقدة فهي الادرينالين في الجهاز الودي والاستيل كولين في الجهاز اللاودي .



شكل رقم 2 : رسم تخطيطي يوضح الاعصاب الجسميه واعصاب الجهاز العصبي الذاتي

النواقل العصبية

يسمى الجهاز الودي بالجهاز الادرينالي والجهاز اللادوي يالجهاز الكوليني ذلك لان الليف مابعد العقدة في الجهاز الودي يفرز ناقل الادرينالين (الابنفرين) وان الليف مابعد العقدة في الجهاز اللاودي يفرز ناقل الاستيل كولين كما ان الاستيل كولين هو الناقل في العقدة في كل من الجهاز الودي واللاودي ، اما ان الناقل العصبي في الاعصاب الجسمية فهو الاستيل كولين ايضا.

ان النقل العصبي في الاعصاب اللاودية (الكولينية) يتضمن 6 خطوات هي تصنيع الناقل ، خزنه ، تحرره ،أ رتباطه بالمستقبل ، تحطمه في منطقة الاشتباك ،اعادة تصنيع الاستيل كولين .

- تصنيع الاستيل كولين :

الكولين ينتقل من السائل خارج الخلية الى السايتوبلازم للعصب الكوليني بواسطة بروتين ناقل في غشاء الخلية carrier system وهذا النقل من الممكن اثباطه بدواء هيميكولينيم hemicholinium ان الكولين يتحد بالاستيل كوا– آ acetyl CoA بواسطة انزيم الكولين أستيل توانسفريز .

- خزن الاستيل كولين في حويصلات الخلية العصبية :

ان الاستيل كولين يعبأ في الحويصلات بواسطة النقل الفعال active transport ، وان الحويصلات لا تحوي الاستيل كولين وحسب بل ومعه الادنوسين ثلاثي الفوسفات ATP والبروتيوكلايكان proteoglycan ، ويعتقد ان ATP تعمل على مستقبلات البيورين فيما قبل الاتصال prejunstion لتثبيط افراز الاستيل كولين او النورابنفرين في الجهاز الودي واللاودي . ولم تعرف وظيفة البروتيوكلايكان لحد الان .

- تحرر الاستيل كولين :

عندما يصل جهد الفعل الى النهاية العصبية فان ذلك يؤدي الى انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة للشحنة في الغشاء ماقبل الاشتباك مؤدية الى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية العصبية الذي يؤدي الى انفجار الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر مكوناتها في الباحة التشابكية . هذا الافراز من الممكن غلقه بواسطة سم البوتيلنيم الذي تفرزه جراثيم الكلوستريدا فيما يؤدي سم بعض العناكب السوداء black widow spider الى انفجار جميع الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر كل الاستيل كولين المخزون في حويصلات محور الخلية العصبية الى باحة التشابك .

- ارتباط الاستيل كولين بالمستقبل :

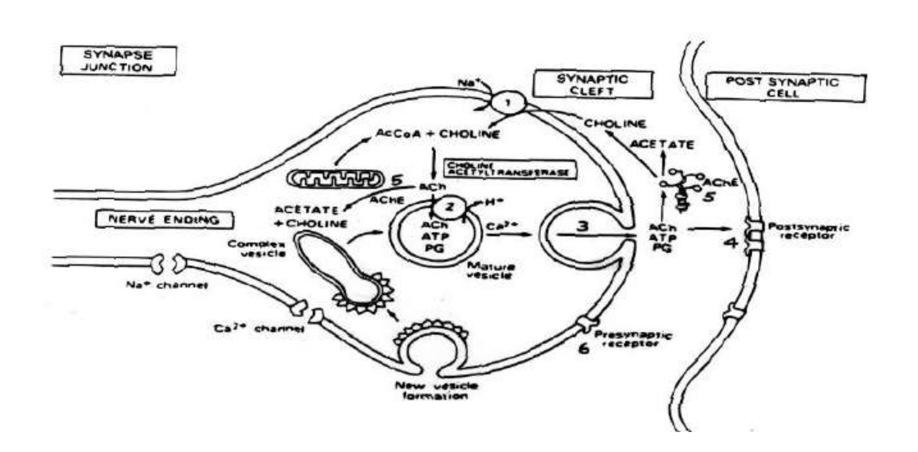
بعد ان يتحرر الاستيل كولين من الحويصلات ينتشر في الباحه الاشتباكيه ويرتبط بنوعين من المستقبلات مابعد الاشتباك على الخليه الهدف . وهما المستقبلين المسكريني والنيكوتيني ، وان الارتباط بالمستقبل يؤدي لاحقا وبعدة اليات الى احداث فعل فسلجي في الخليه الهدف .

- تحطم الاستيل كولين :

ان الاشاره التي يحدثها الاستيل كولين في الخليه الهدف سرعان ماتتوقف لان انزيم الاستيل كولين استيريز في الباحه الاشتباكيه تحلل الاستيل كولين مائيا الى كولين واستيت، يوجد انزيم اخر هو البيوتيل كولين استيريز – الذي يسمى انزيم الكولين استيريز الكاذب – في البلازما ولكن ليس له دور في تحطيم الاستيل كولين في الباحات الاشتباكيه.

- اعادة تصنيع الاستيل كولين :

يعاد ألتقاط الكولين من قبل الخلية العصبيه ويؤستل لتكوين الاستيل كولين ويخزن في الحويصلات ويتحرر بوصول جهد الفعل الى الخليه العصبيه (شكل رقم 3) .



شكل رقم 3 : رسم تخطيطي يمثل تصنيع وتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات مابعد الاشتباك وتأيضه في الاشتباك

المستقبلات الكولينيه :

لقد تم تقسيم المستقبلات الكولينيه الى نوعين هما المستقبلات المسكرينيه والمستقبلات النيكوتينيه استنادا الى اختلاف الفة المستقبلين للارتباط بالمواد الكولينية الفعل .

1-المستقبلات المسكرينيه :

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فهي ذات الفه شديده للارتباط بقلويد المسكرين المعزول من بعض الفطريات السامة لذلك سميت بالمستقبلات المسكرينيه ، وان لهذه المستقبلات الفه قليله للارتباط بمادة النيكوتين .

لقد ثبت ان هناك 5 انواع من المستقبلات المسكرينيه هي M1, M2 , M3 , M4 , M5 وعلى العموم فان M1, M3 , M5 تؤدي الى التهيج الخلوي cellular excitation ، اما M2 , M4فانها تثبط قدرة الخلايا على التهيج ، ان جميع المستقبلات المسكرينيه تتواجد في الجهاز العصبي ولكن M1 يوجد ايضا في الخلايا المعديه الجداريه parietal cells ، M2 يوجد في الخلايا القلبيه والعضلات الملساء ، M3 يوجد في المثانه والغدد ذات الافراز الخارجي والعضلات الملساء

آلية انتقال الاشاره بناقل الاستيل كولين عبر المستقبلات المسكرينيه :

ان العديد من الآليات الجزيئيه تنقل الاشاره المحدثه بأرتباط الاستيل كولين بالمستقبل المسكريني ، فعلى سبيل المثال حينما يرتبط الاستيل كولين بمستقبل M1 أو M3 فأن تغيرات تركيبيه ستحصل بالمستقبل وتفاعل مع بروتين ج protein G (Gq) الذي ينشط الفوسفولايبيز- س phospholipase-C الذي يؤدي الى التحلل المائي للفوسفوتديل انوسيتول -

5،4 - ثنائي الفوسفات (PIP2) لانتاج داي اسيل كليسرول (DAG) وانوستيل (1،4،5) – ثلاثي الفوسفات (IP3) الذي يسبب فسفرة البروتين وزيادة الكالسيوم داخل الخلية ، حيث يتفاعل الكالسيوم لتحفيز او تثبيط فرط الاستقطاب hyperpolarization او الافراز او التقلص اما ارتباط الاستيل كولين بمستقبلات M_2 في العضل القلبي فانه يحفز بروتين G الذي يطلق عليه (Gi) الذي يثبط الادنيليل الحلقي adenylyl cyclase ويزيد تيار البوتاسيوم مؤديا الى قلة سرعة وقوة التقلص القلبي .

2-المستقبلات النيكوتينية

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فان من الممكن تميزها من خلال الفتها العاليه للارتباط بمادة النيكوتين (لذلك سميت بالمستقبلات النيكوتينيه) والفتها القليلة للارتباط بالمواد المسكرينية . ان المستقبل النيكوتيني يتكون من 5 وحدات وان ارتباط الاستيل كولين بهذا المستقبل يؤدي الى تغيرات تركيبية في المستقبل تسهل دخول الصوديوم مؤدية الى ازالة الاستقطاب للخلية الهدف . ان كل من النيكوتين او الاستيل كولين بداية تحفز المستقبل ولاحقا تغلقه . ان المستقبلات النيكوتينية موجودة في الجهاز العصبي المركزي ولب الغدة الكضرية والعقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي وفي الوصلة العضلية العصبية . وان هذا المستقبل يقع على نوعين فان النوع الموجود في الوصلة العصبية العضلية هو من نوع Nm والنوع الموجود في بقية الانسجة هو Nn وان المستقبل النيكوتيني الموجود في العقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي يختلف عن المستقبل النيكوتيني في الوصلة العضلية العصبية اذ ان الاول يغلق بشكل خاص بمادة الهكساميثونيم hexamethonium والثاني يغلق بشكل خاص بمادة التيوبوكرارين tubocurarine .

الاعصاب الودية (الادرينالية)

ان الاعصاب الودية تفرز النورابنفرين كناقل عصبي من الليف العصبي مابعد العقدة العصبية وانه يرتبط بالمستقبلات الادرينالية التي توجد في الغشاء ماقبل الاشباك العصبي و في الغشاء مابعد الاشتباك العصبي (النسيج الهدف) .ان النقل العصبي يتضمن خمس مراحل تصنيع الابنفرين خزنه وتحرره وارتباطه بالمستقبلات ثم ازالته من الباحة التشابكية .

- تصنيع النورابنفرين :

يتم تصنيع النورابنفرين من التايروسين tyrosine الذي يدخل بواسطة ناقل بروتيني في جدار العصب الادرينالي ثم تجري عليه عملية اضافة الهايدروكسيل hydroxylation متحولا الى داي هيدروكسي فنيل ألنين DOPA بواسطة انزيم تايروسين هايدروكسليز . المركب الاخير تزال منه لاحقا مجموعة كاربوكسيل decarboxylation ليكون الدوبامين .

L-Tyrosine
HO–C6H4–CH2–CH(COOH)–NH2

Tyrosine hydroxylase
(+ tetrahydropteridine, O_2, Fe^{2+})

L-Dopa
(HO)2C6H3–CH2–CH(COOH)–NH2

Dopa decarboxylase
(+ pyridoxal phosphate)

Dopamine
(HO)2C6H3–CH2–CH2–NH2

Dopamine-β-hydroxylase
(+ ascorbic acid, Cu^{2+})

L-Noradrenaline
(HO)2C6H3–CH(OH)–CH2–NH2

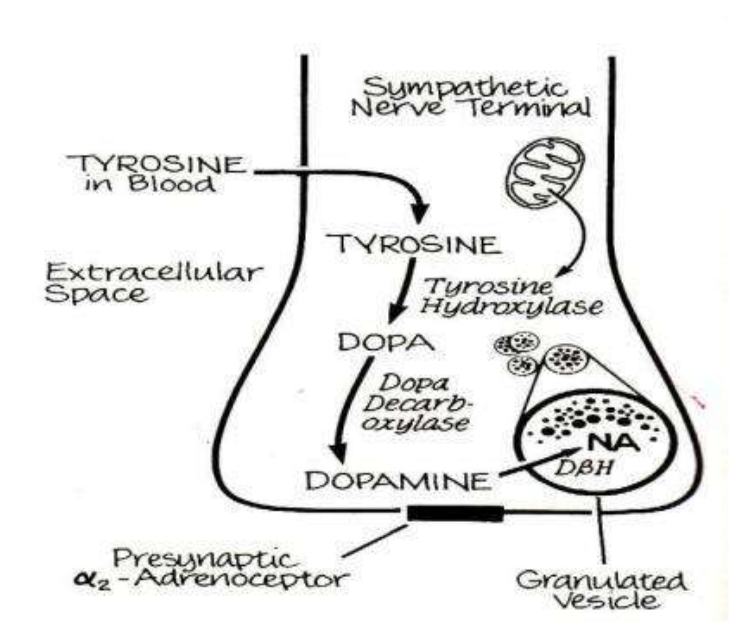
Phenylethanolamine-N-methyltransferase
(+ S-adenosyl-methionine)

L-Adrenaline
(HO)2C6H3–CH(OH)–CH2–NH–CH3

تصنيع أمينات الكتيكول

- خزن النورابنفرين في الحويصلات

الدوبامين ينتقل الى الحويصلة بواسطة نظام النقل الاميني amine transporter system (هذا النقل من الممكن تثبيطه بمركب الرزربين reserpine)ثم ان الدوبامين يضاف له مجموعة هايدروكسيل ليكون النورابنفرين بواسطة انزيم الدوبامين بيتا هايدروكسليز (شكل رقم 4) . وفي الغدة الكضرية فان النورابنفرين تضاف له مجموعة مثيل ليعطي الابنفرين (الادرينالين) ويخزن في الخلايا الكروموفينية في الغدة الكضرية .



شكل رقم 4 : تصنيع وتحرر النورادرينالين في الجهاز العصبي المستقل الودي

- تحرر النورابنفرين :

حينما يصل جهد الفعل الى الليف العصبي مابعد العقدة فانه يحفز دخول ايونات الكالسيوم من السائل خارج الخلايا الى سايتوبلازم العصب. ان زيادة الكالسيوم يؤدي الى

انفجار الحويصلات مع الغشاء الخلوي وتطرح محتوياتها من النورابنفرين في منطقة التشابك .
ان عملية تحرر النورابنفرين من الممكن اثباطها ببعض الادوية مثل الكوانثدين **guanethidine.**

- ارتباط النورابنفرين مع المستقبلات :

ان النورابنفرين المتحرر في باحة التشابك ينتشر عبر منطقة التشابك ويرتبط مع المستقبلات مابعد التشابك (المستقبلات على النسيج الهدف) او مع المستقبلات ماقبل التشابك . وان ارتباطه بالمستقبلات يقدح العديد من الافعال الحيوية مثل تحفيز الادنوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي cAMP و دورة الفوسفاتديل انيسيتول .

- ازالة النورابنفرين :

النورابنفرين ربما ينتشر خارج الباحة التشابكية ويدخل الدورةالدموية ، وربما يتأيض الى مؤيضات مؤيثلة methylated بواسطة انزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفريز COMT في منطقة التشابك وربما يستعاد بواسطة نظام اعادة الأخذ او الالتقاط re-uptake الى العصب ثانية ، ان آلية اعادة الاخذ من الممكن اثباطها بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مثل مركب الامبرامين Impramine او بواسطة الكوكايين cocaine ، حينما يدخل النورابنفرين في سايتوبلازم العصب الادرينالي فانه يعاد تعبئته في الحويصلات بنظام نقل الامين amine transporter system ويتحرر ثانية عند ورود جهد الفعل وربما يبقى في الخزين المحمي protected pool على أي حال النورابنفرين ربما يؤكسد بواسطة الاوكسديز احادي الامين (MAO) الموجود في مايتوكوندريا العصب . ان المنتجات غير الفعالة للنورابنفرين تطرح في البول على شكل حامض فانيليل مندلك vanillylmandelic acide والميتانفرين metanephrine ونورميتانفرين normetanephrine أي ان كل من MAO و COMT يشتركان في ايض النورابنفرين .

أيض امينات الكتيكول

المستقبلات الادرينالية

تصنف المستقبلات الادرينالية الى نوعين نوع الفا (α) ونوع بيتا (β) وهي بروتينية التركيب.

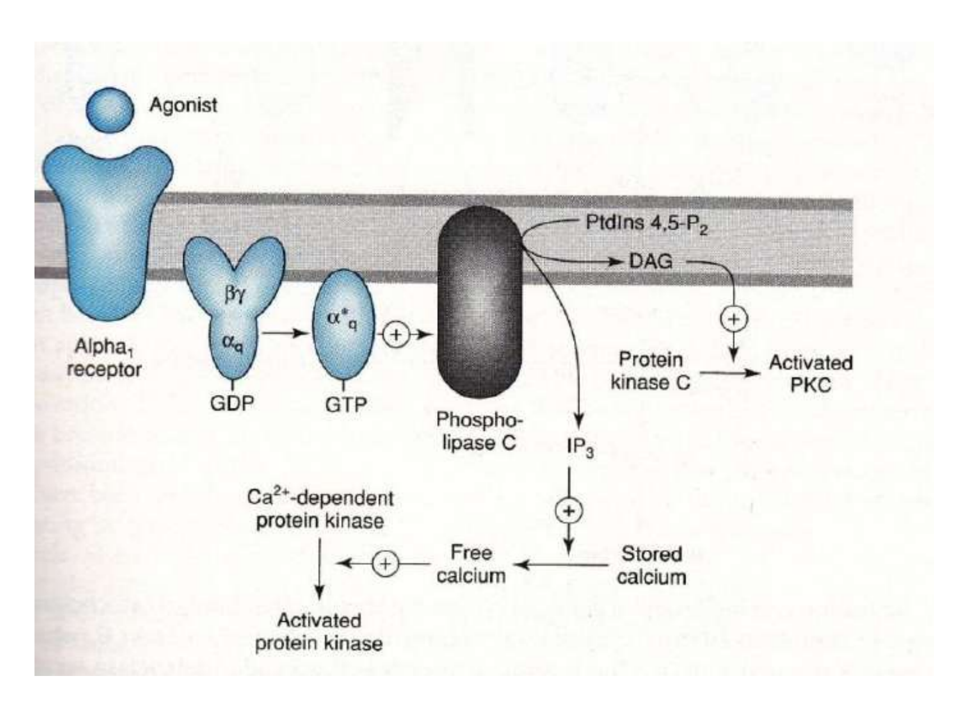
مستقبلات الفا (α) :

ان مستقبلات الفا تظهر استجابة ضعيفة للادوية الادرينالية المصنعة مثل الايزوبروترنول isoproternol ، لكن استجابتها قوية لامينات الكتيكول الطبيعية مثل الابنفرين والنورابنفرين وان مستوى الاستجابة لمستقبلات الفا هي كالتالي : الابنفرين >= النورابنفرين <<ايزوبروترنول

ان مستقبلات الفا تقسم الى الفا1 (α1) والفا 2(α2) بناءا على الفتها للادوية الادرينالية .

مستقبلات الفا1 (α1) : هذه المستقبلات توجد في الغشاء مابعد التشابك للعضو الهدف وتتوسط العديد من الافعال . ان تحفيز مستقبلات الفا1 (α1) يحدث سلسلة من التفاعلات من خلال بروتين G الذي ينشط الفسفولابيز سي (phospholipase C) وينتج توليد انيسيتول 5،4،1 ثلاثي الفوسفات (IP3) من الفوسفاتديل انيسيتول مسببا تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازميه الداخلية endoplasmic reticulum .

مستقبلات الفا2 (α2) : هذه المستقبلات تتواجد في غشاء محور العصب ماقبل التشابك وفي خلايا اخرى مثل خلايا β في البنكرياس وتسيطر على افراز الوسائط العصبية والانسولين . ان تحفيز مستقبلات α2 يؤدي الى حصول اثباط للاستمرار في تحرر النورابنفرين من العصب الودي المحفز ، وبهذا يعد هذا المستقبل مستقبل سيطرة ذاتية على افراز المزيد من النورابنفرين عندما تكون فعالية الاعصاب الودية عالية(شكل رقم 5) . وان تاثير الارتباط بمستقبلات α2 يتم من خلال اثباط انزيم الادنيليل سايكليز adenylyl cyclase وهبوط مستوى الادنوسين

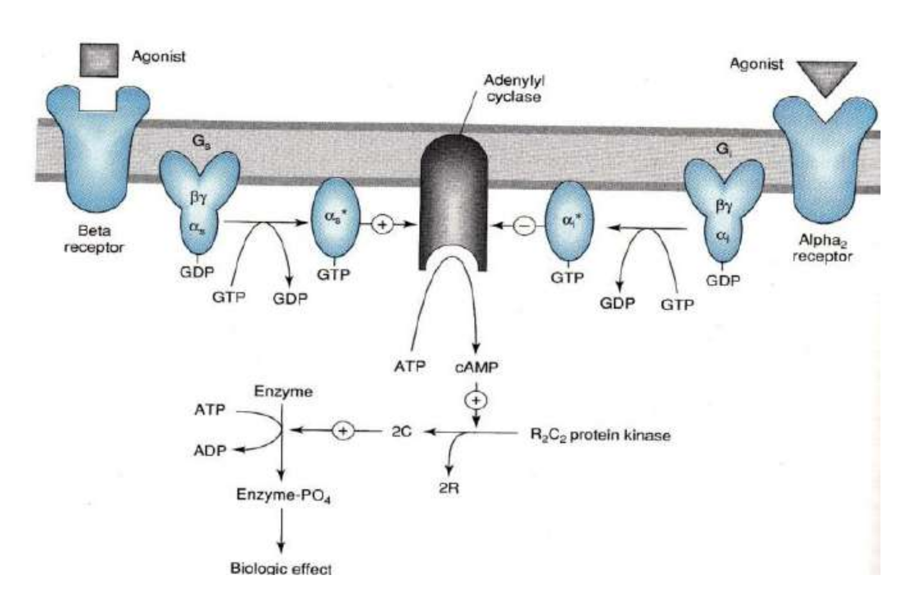


شكل رقم 5:آليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات الفا

احادي الفوسفات الحلقي في الخلية . وتقسم مستقبلات α1 الى (α1 A,B,C,D) ومستقبلات α2 الى (α2 A,B,C,D) بناءا على الالفة والخصوصية لبعض الادوية فمثلا دواء تامسلوسين tamsulosin هو عبارة عن شاد agonist خصوصي لمستقبلات α1 A ... وهكذا

مستقبلات بيتا (β) :

تقسم مستقبلات بيتا الادرناليه الى ثلاثة انواع β3, β2, β1 بناءا على الفتها للادوية الادرينالية او المضادة للمستقبلات الادرينالية حيث ان تسلسل القوة لشادات مستقبلات بيتا هي كما يلي : ايزوبروترنول > ادرينالين > نورادرينالين > دوبامين . وان ارتباط الادوية الادرينالية بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الاديلنيل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي في الخلية (شكل رقم 6). ان بيتا1 يغلق بشكل خاص بالميتوبرولول metoprolol فيما تغلق مستقبلات بيتا2 بشكل خاص بواسطة بيوتوكسامين butoxamine (انواع المستقبلات الكولينيه والادريناليه جدول رقم 1) .



شكل رقم 6: اليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات بيتا

جدول رقم 1 :انواع مستقبلات الجهاز العصبي المستقل وآلية عملها

اسم المستقبل	تواجد المستقبل	الية عمله من خلال
المستقبلات الكولينية cholinoceptor		
المستقبل المسكريني M1	اعصاب الجهاز العصبي المركزي، الاعصاب الودية مابعد العقد العصبية ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل المسكريني M2	العضل القلبي ، العضل الاملس ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	فتح اقينة البوتاسيوم ، اثباط الادنيليل سايكليز
المستقبل المسكريني M3	الغدد ذات الافراز الخارجي ، الاوعية الدموية (العضل الاملس والبطانة الوعائية)	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل النيكوتيني Nn	الاعصاب مابعد العقد العصبية ، بعض النهايات الكولينية ماقبل العقد	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبل النيكوتيني Nm	الوصلة العصبية – العضلية	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبلات الادرينالية Adrenoceptors		
المستقبل الفا 1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل الفا2	النهايات الادرينالية مابعد الاشتباك ، الصفيحات الدموية ، الخلايا الدهنية ، العضل الاملس	اثباط الادنيليل سايكليز وتقليل الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك ، القلب ، الخلايا الدهنية ، النهايات الكولينية والادرينالية ماقبل الاشتباك	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا2	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس والعضل القلبي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي وتنشيط Gi القلبي في بعض الحالات
المستقبل بيتا3	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا الخلايا الدهنية	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبلات الدوبامينية Dopamine receptors		
المستقبل D1	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس للشبكة الوعائية للجهاز البولي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل D2	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس ، النهايات العصبية قبل التشابك	اثباط الادنيليل سايكليز وزيادة جريان البوتاسيوم
المستقبل D3	الدماغ	اثباط الادنيليل سايكلبيز
المستقبل D4	الدماغ والجهاز القلبي الوعائي	اثباط الادنيليل سايكليز

الأدوية الكولينية الفعل Cholinergic drugs

1-الاستيل كولين :

كما وصف سابقا فان الاستيل كولين يعمل كناقل عصبي في الليف العصبي ماقبل العقدة العصبية للجهاز العصبي المستقبل الودي واللاودي ، وفي الليف العصبي مابعد العقدة العصبية في الجهاز العصبي اللاودي ، وفي الجهاز العصبي المركزي ، وفي الوصلة العصبية - العضلية .

تاثيرات الاستيل كولين

التأثيرات المسكارينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات المسكرينية تتضمن :

- يحفز الغدد ذات الافراز الخارجي مثل الغده العرقية ، الغدد اللعابية الغدد المخاطية والغدد الدمعية كما ويزيد افراز الغدد المعدية والمعوية والبنكرياسية .

- يحفز الاستيل كولين تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية والجهاز المعدي والمعوي وكيس الصفراء والقنوات الصفراوية والعضل الاملس للمثانة البولية والحالب .

- يحفز الاستيل كولين تقلص العضلات الدائرية للقزحية وعضلات التكيف accommodation لذا فانه يؤدي الى تضيق البؤبؤ وان عدسة العين تتكيف للرؤية القريبة .

- يرخي الاستيل كولين المصرات في الجهاز المعدي المعوي والجهاز البولي والصفراء .

التأثيرات النيكوتينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات النيكوتينية تتضمن :

- تحفيز العقدة العصبية للجزئين الودي واللاودي للجهاز العصبي المستقل مؤديا الى تحفيز الليف مابعد العقدة لافراز الناقل العصبي في النهاية العصبية او في الاشتباك مابين الليف مابعد العقدة والنسيج الهدف .

- يحفز لب الغدة الكضرية لافراز الادرينالين والنورادرينالين

- يحفز تقلص العضل الهيكيلي .

وعموما فأن الاستيل كولين ضعيف الامتصاص عند اعطائه فميا او تحت الجلد . وعندما يعطى وريديا فان جرع عالية ستكون مطلوبة لاحداث الفعل لانه يتحلل سريعا تحللا مائيا hydrolysis لذا فان الاستيل كولين لا يستخدم دوائيا .

2- الادوية الكولينية ذات الفعل المباشر

وتقسم هذه المجموعة الى قسمين هما القلويدات الطبيعية مثل المسكرين muscarine والبايلوكاربين pilocarpine والاريكولين arecoline والنظائر المصنعه مثل كارباميل كولين carbamylcholine وميثاكولين methacholine وبثنيكول bethanechol .

أ- القلويدات الطبيعية :

مسكرين muscarine

ويوجد المسكرين في الفطر الغاريقوني Amanita muscaria والانواع القريبة منه . وهو من المواد التي غالبا ماتستخدم لتمييز المستقبلات المسكرينية لان فعله مسكريني بشكل خالص . ولا يستخدم دوائيا ويستخدم الاتروبين لعلاج حالات التسمم به

مسكرين

بايلوكاربين pilocarpine

ويوجد في اوراق نبات pilocarpus وله فعلا مسكرينيا ونيكوتينيا وان له فعلا متميزا في تحفيز الغدد كالغدد العرقية والدمعية واللعابية لذلك استخدم لزيادة اللعاب ولاحداث التعرق . ويستخدم حاليا فقط في طب العيون بالتطبيق الموضعي لعلاج الزرق (الكلوكوما) حيث يفتح قنوات التصريف للسوائل العينيه ويقلل من الضغط داخل العين ، ويستخدم لاحداث تضيق البؤبؤ ، ولمضاددة فعل الادوية الموسعة للبؤبؤ بعد استخدامها لاغراض فحص العين .

بايلوكاربين

أريكولين arecoline

ويؤخذ من بذور الفوفل betel nut وتأثيره مشابه للميثاكولين . وليس له استخدامات علاجية ولكنه مهم لان بذور الفوفل betel nut غالبا ماتقضم من قبل الكثير من الناس المدمنين عليها محدثا التسمم .

أريكولين

ب-نظائر الاستيل كولين المصنعة

ان استبدال مجموعة الاستيل في الاستيل كولين بمجموعة كارباميل carbamyl اعطى مركب الكارباميل كولين الذي يقاوم التحلل المائي بانزيم الكولين استريز وعندما تم احلال مجموعة مثيل في البيتا كاربون B- carbon فانه اعطى مركب ميثاكولين methacholine الذي له خصوصية عالية للارتباط بالمستقبلات المسكرينية فضلا عن ازدياد مقاومته للتحلل المائي بواسطة الكولين استريز .

الكارباميل كولين carbamylcholine (الكارباكول carbachol)

يمتلك هذا الدواء فعالية على المستقبلات المسكرينية والنيكوتينية ، ويقاوم انزيم الكولين استريز وهو يحفز بشكل خاص الجهاز المعدي المعوي والبولي لكنه لا يستخدم لهذا الغرض لافعاله الواسعة على اجهزة اخرى خصوصا الجهاز القلبي الوعائي وقد حضر للاستخدام في جراحة العين لاحداث تضيق البؤبؤ ويستعمل في بعض انواع الزرق (الكلوكوما) .

كارباميل كولين (الكارباكول)

الميثاكولين methacholine :

وهذا الدواء يقاوم التحلل المائي بالكولين استريز وهو يشبه الكارباميل كولين ولكن له خصوصية اكثر على المستقبلات المسكرينية . انه يزيد من حركة الجهاز الهضمي والبولي ويستخدم عند ارتداد البول بعد التخدير او بعد قطع العصب التائه (الحائر) vagotomy .

ميثاكولين

البثنيكول bathanechol :

يزيد هذا الدواء من افراز البنكرياس لكنه يقلص مصرة أودي sphincter oddi وربما يؤدي هذا الى زيادة الامليز في البلازما .

بثنيكول

3- مثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل Reversible cholinesterase inhibitors

وهي ادوية تثبط تنافسيا انزيم الكولين استريز(جدول رقم 2) ، هذه الادوية تحوي رابطة استر الكارباميل carbamylesters والتي تتحلل مائيا ببطئ وتضيف الكارباميل carbamyl للانزيم ، ومن ثم فان الماء يستطيع ان يحرر جزيئة حامض الكارباميك carbamic acid من الانزيم . هذه الادوية لها تأثيرات مسكرينية من الممكن غلقها بالاتروبين ، ومن هذه المجموعة :

الفيزوستكمين physostigmine :

وهو عبارة عن قلويد يستخلص من نبات الكالابار calabar bean وهو ذائب في الدهون ويستطيع ان يعبر حاجز الدم – الدماغ ويحدث اعراض جانبية نتيجة تأثيراته على الجهاز

العصبي المركزي . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الكلوكوما ، ويمتص من قطرات العين وبزيادته للاستيل كولين فانه يقلل الضغط العيني بتسهيل تصريف السائل العيني .

فيزوستكمين

النيوسكمين neostigmine

وهو مركب صناعي وهو ايضا استر لحامض الكارباميك ، وآلية عمله مشابهة للفيزوستكمين ولكنه اكثر قطبية من الفيزوسكمين ولا يدخل الجهاز العصبي المركزي وفعله على العضل الهيكلي اكبر من الفيزوستكمين ويحفز تقلصها ، للنيوستكمين فترة فعل قصيرة عادة 30-120 دقيقة ويستخدم لتحفيز المثانة والمسلك الهضمي ويستخدم كدرياق antidote للتسمم بالتيبوكرارين والادوية الاخرى الغالقة للوصلة العصبية العضلية تنافسيا . ويستخدم الدواء لتخفيف اعراض الوهن العضلي masthenia gravis وامراض المناعة الذاتية المتسببة عن تولد مضادات لمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ، تتضمن الاعراض الجانبية للدواء التحفيز الكوليني ، زيادة اللعاب وزيادة ضغط الدم والغثيان وألم البطن والتشنج القصبي .

نيوسكمين

الباريريدوستكمين pyridostigmine والامبينوميم ambenomium :

ويستخدم هذان الدواءن في علاج الوهن العضلي وان فترة فعل البايريدوستكمين 3-6 ساعات والامبينوميم 4-8 ساعات أي ان لهما فترة فعل اطول من النيوستكمين ولكن لهم نفس الاعراض الجانبية .

باريريدوستكمين **امبينوميم**

ادرفونيم برومايد Edrophonium

وهو ايضا دواء مثبط لخميرة الكولين استريز بشكل معكوس لكنه قصير الفعل ، يستخدم حقنا بالوريد للتفرق الوهن العضلي عن الازمة الكولينية cholinergic crisis حيث يتحسن مريض الوهن العضلي ويتحسن التقلص العضلي عند حقن الادروفونيم برومايد فيما يزداد سوءا مريض الازمة الكولينية ، وتعالج الجرع الفائضة من الادروفونيم برومايد بالاتروبين .

ادرفونيم برومايد

التاكرين Tacrine، الدينزبيل donezepil ، الريفاستكمين rivastigmine والكالانتامين galantamine من الادويه المثبطه لانزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل التي تستخدم في علاج مرض الزهايمر Alzheimer الذي يتميز بنقص في النقل الكوليني في الجهاز العصبي

المركزي . التاكرين ترك استخدامه بسبب سميته على الكبد ، اظهرت الدراسات ان بقية الادوية تؤدي الى تأخر تقدم المرض . تمتاز هذه الادوية باعراض جانبية على المسلك المعدي المعوي.

تاكرين **دينزبيل**

ريفاستكمين **كالانتامين**

جدول رقم 2: مستحضرات مثبطات انزيم الكولين استريز المكوسة

المستحضرات واستخداماتها	المستحضرات	طرق الاعطاء
لعلاج الكلوكوما Physostigmine salicylate	محلول للعين25و. -5و. %	التطبيق الموضعي
Physostigmine sulphate	مرهم 25و. %	التطبيق الموضعي
لعلاج الوهن العضلي Ambenonium chloride	حبوب 10 ملغم	عن طريق الفم
Edrophonium chloride	حقن 10 ملغم	عن طريق العضل ون طريق الوريد
Pyridostigmine bromide	80 ملغم ،شراب 60 ملغم / مل ،،حقن 5 ملغم/مل	ن الفم ،عن طريق الفم ،عن طريق العضل
Neostigmine bromide	حبوب 15 ملغم	عن طريق الفم
Neostigmine methyl Sulphate	حقن 25و. -1ملغم/مل	يق الوريد وعن طريق العضل وتحت الجلد

4- مثبطات انزيم الكولين استريز غير المعكوسة الفعل

هذه المجموعة من الادوية تضم العديد من عوامل الحرب الكيمياوية (غازات الاعصاب) ومركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات هذه المركبات تحدث فسفرة لانزيم الكولين استريز مؤدية الى فقدان نشاط الانزيم بشكل غير معكوس ويشمل تثبيط الانزيم ثلاث مراحل

1-المرحلة المعكوسة والتي فيها تتنافس مركبات الفسفور العضوية او عوامل الحرب الكيمياوية مع الاستيل كولين على منطقة تفاعله مع الكولين استريز وتعد هذه المرحل مرحلة خالية من الاعراض تقريبا .

2- مرحلة فسفرة حامض السيرين serine في الجانب الاستري وفي هذه المرحلة من الممكن اعادة تنشيط انزيم الاستيل كولين استريز .

3- مرحلة فقدان مجموعة الالكليل او هجرة مجموعة الفسفوريل phosphoryl الى حامض اميني اخر ويصبح الانزيم الان لا يمكن اعادة تنشيطه بل لا تظهر فعالية للانزيم الا باعادة تصنيعه .

عوامل الحرب الكيمياويه (غازات الاعصاب) nerve gases

وهي مواد سائلة طيارة والتي تم دراستها في الحرب العالمية الثانية لتستخدم كسلاح كيمياوي فعال بالرش او بنشر الرذاذ ، وهي سريعة الذوبان في الدهون وتخترق الجلد السليم والاغشية المخاطية بسهولة وتدخل الدورة الدموية وتحدث عملها في المشابك الكولينية في الجهاز العصبي المركزي والطرفي ومن هذه المركبات الزارين sarin والتابون Tabum ، سومان soman ،وان اعادة تنشيط الانزيم بالبراليدوكسيم Pyralidoxime (PAM) ربما ينجح خلال الدقائق الاولى من التعرض .

سومان **تابون** **زارين**

قاتلات الحشرات insecticides

تضم هذه المجموعة العديد من مركبات الفسفور العضوية المثبطة لانزيم الكولين استريز بشكل غير معكوس والتي هي اكثر سمية للحشرات منه الى خلايا اللبائن . واغلبها عبارة عن مركبات ثايوسلفيت تتحول الى فوسفات لتكون فعالة ويحدث هذا التفعيل سريعا في الحشرات ولكنه بطيئا في اللبائن . وتضم مركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات الايزوفلوروفيت isoflurophate والايكوثايوفيت echothiophate والملاثيون malathion والبراثيون parathion والبراكزون paraxon والديازينون diazinon والداي كلورفس dichlorvos والمئات من المركبات الاخرى .

parathion: R = CH_3
methyl parathion: R = H

براثيون **ملاثيون** **ايكوثايوفيت**

داي كلورفس **ديازينون**

جدول رقم 3: أعراض وعلامات التسمم بمركبات الفسفور العضوية (قاتلات الحشرات)

نوع التأثير	الأعراض والعلامات
الاعراض المسكرينية	تشنج القصبات ، زيادة الافراز القصبي ،التعرق ، زيادة اللعاب ، التدمع ، انخفاض سرعة القلب ، تضيق البؤبؤ، اضطراب الرؤية وعدم السيطرة على التبول
الاعراض النيكوتينية	تقلص وتكزز العضل الهيكلي ، سرعة القلب ، ارتفاع الضغط
اعراض الجهاز العصبي المركزي	عدم الارتياح ، الارق ،الارتعاش ،الاختلاجات ،الترنخ، الاختلاط الذهني ، تثبط مركزالتنفس ، هبوط الدورة الدموية وانخفاض الضغط

على أي حال وبالرغم من ان هذه المركبات تصمم لكي تزال فعاليتها سريعا بالايض في اللبائن ، لكنها تسبب التسمم نتيجة التراكم على اثر التعرض المستمر ، الاعراض التي تظهر عند التسمم كما في جدول رقم 3 ، وتعالج خصوصا ان كان المريض مزرقا بواسطة التنفس الميكانيكي حتى قبل اعطاء الادوية ضد المسكرينية . في البالغين يعطى 2 ملغم اتروبين يعاد او يزاد في فترات من 15-60 دقيقة حسب الحاجة مع المراقبة المستمرة لتفادي اعطاء جرعة فائضة من الاتروبين . وان الاتروبين لا يحمي من التأثيرات النيكوتينية (العضل الهيكلي) لكنه يضادد التأثيرات المسكرينية المركزية والطرفية . ازالة الاثار من المعدة (عند تعاطي ذلك فميا) او من العينين والجلد لمنع امتصاص المزيد من المركب السام المتعرض له ضروريا عن المعالجة .

منشطات انزيم الكولين استريز :

ان انزيم الاستيل كولين استريز المفسفر بالامكان اعادة تنشيطه قبل المرحلة الثالثة من التثبيط . يستخدم لذلك دواء البراليدوكسيم (PAM)pralidoxime وهو بايردين -2- الدوكسيم .

ان كلوريد البراليدوكسيم يجب ان يعطى عن طريق الحقن في حالات التسمم الشديد 1-2 غم مذابة في الماء المقطر عن طريق التسريب الوريدي وربما يعاد الاعطاء بعد ساعة ومرة اخرى لاحقا ان بقيت الاعراض . ان هذا المركب لا ينبغي ان يعطى للتسمم بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل.

براليدوكسيم

الادويه المضاده للكولين Anticholinergic drugs

ان ضادات المستقبلات المسكرينية هي ضادات تنافسية يعتمد فعلها على تركيزها نسبة الى الاستيل كولين والفتها النسبية للمستقبلات .ويلاحظ انها اكثر فعالية ضد الادوية الكولينيه المعطاة خارجا من فعاليتها ضد الاستيل كولين المفرز داخليا" .

الاتروبين Atropine

الاتروبين الذي يستخلص من نبات البلادونا او عنب الثعلب المميت او نبات ست الحسن او البنج belladonna (deadly night shade) او henbane (hyoscynamus) وله تاثيرات دوائية واسعة ويعتبر نموذج للادوية المضادة للكولين .

اتروبين

التأثيرات الدوائيه:

ـ تاثيره على غدد الافراز الخارجي

يثبط الاتروبين إفراز اللعاب في الجرع الصغيرة جدا" ، ويقلل الافراز المعدي ، والافراز القصبي ويقلل التعرق . ان تاثير المضادات المسكرينيه على الافراز المعدي جعلها مفيده في علاج القرحة الهضمية ، ولتاثيرها على افراز اللعاب والقصبات جعلها تستخدم كأدوية ماقبل التخدير لتثبيط افراز اللعاب والافراز القصبي الذي ربما يؤدي الى التهاب رئوي استنشاقي إثناء التخدير. كما ان تأثيرها على افراز العرق ربما يؤدي الى الإخلال بالتوازن الحراري خصوصا" في الجو الحار جدا .

ـ ثأثيره على العضلات الملساء

الاتروبين والادوية المضادة للكلولين الاخرى تمنع التقلصات للعضلات الملساء في المسلك المعوي لهذا فانها مزيلة للمغص المعوي . والاتروبين فعال في ازالة تقلص المصره الفؤادية للمعدة ولكن تأثيرة على المصره البوابيه قليلا"، يرخى الاتروبين القنوات الصفراوية ويزيل المغص الصفراوي . كما ان الاتروبين يقلل تقلص قاع المثانة ويزيد من تقلص المصره وربما يسبب ارتداد البول والذي ربما يكون ثأثيرا جانبيا خطيرا بعد الجراحة في المرضى المسنين الذين يعانون من تضخم البروستات ، على أي حال ان هذا الفعل ربما يستخدم للاقلال من عدد مرات التبول عند التهاب المثانة او التبول اللاارادي .

ان جرع عالية من الاتروبين (2ملغم) تزيد من سرعة القلب 40- 50 نبضه في الدقيقة نتيجة غلق العصب التائه vagus block ، الجرع القليله 2و.ملغم تقلل النبض 10-15 نبضه في الدقيقه نتيجة التاثير المركزي للاتروبين وتحفيز المركز المثبط في النخاع .

وعموما"فان الجرعة العلاجية 5و. – 1 ملغم في البالغين ابتداءا" تقلل ثم تزيد سرعة القلب ، ليس للاتروبين تاثيرات كبيرة على الاوعية الدموية او ضغط الدم وربما تسبب الجرع الكبيرة ارتخاء وعائي .

ـ التاثيرات على العيــــــن

للاتروبين تأثيرين رئيسيين الاول هو توسع اليؤبؤ mydriasis والثاني هو شلل او عجز التكيف cycloplegia وكلاهما من الممكن ان يرى عند الاعطاء الجهازي للاتروبين ولكن التأثيرين اكثر وضوحا" بالتطبيق الموضعي للاتروبين على العين لان التطبيق الموضعي يعطي تركيز عالي للدواء في العين مقارنة بالاعطاء الجهازي (الفم او الحقن) . لذا فان الاتروبين يستخدم لقياس الانحراف refraction ، وان التاثير الموسع للبؤبؤ يستخدم في حالات التهاب القزحية iritis وفي زرق العين (الكلوكوما)ذات الزاوية الضيقة narrow angle (الزاوية بين القزحية

والقرنية) فان توسعة البؤبؤ بالمضادات الكولينه يؤدي الى غلق قناة كليم canal of Schlemm ، ويتداخل مع تصريف السائل العيني ، ان تأثيرات الاتروبين على العين طويلة المفعول وربما تستمر تاثيراتها لاسبوع .

ـ التاثيرات على الجهاز العصبي المركزي

الاتروبين بالجرع العلاجية الاعتيادية ليس له تأثيرا واضحا" على الجهاز العصبي المركزي وليس له استخدام في اصابات الجهاز العصبي المركزي ما عدا في مرضى الباركنسون حيث يثبط الارتعاش وتصلب العضلات . ولكن الاتروبين في الجرع العالية له تأثيرات واسعة ومعقدة فالشخص يصبح غير مرتاح وقلق ثم في حالة هيجان وهذيان وربما يتطور مع الجرع العالية الى فشل الجهاز التنفسي والغيبوبة والموت .

المستحضرات والاستخدام :

يعطى الاتروبين بجرعة 5ر0 - 1ملغم على شكل سلفات ، الجرع الفمية اقل تأثيرا"منالجرع المعطاة لحقنا وبطيئة التأثير . وفي علاج التسمم الكوليني (الادوية المحاكية في فعلها للاستيل كولين) فربما نحتاج اعطاء الاتروبين في الوريد .

للاستخدامات العينيه الاتروبين غالبا" يطبق موضعيا على شكل محلول او مرهم .

ان تاثير الاتروبين عند اعطاءه عن طريق الفم او حقنا" غالبا" ينتهي في بضع ساعات لذلك في حالات علاج التسمم الكوليني يعاد اعطاءه كل 4-6 ساعات وعند تطبيق الاتروبين على العين فان فشل التكيف ربما يستمر 3-4 ايام وتوسع البؤبؤ 6-7 ايام وربما تستخدم مثبطات انزيم الكولين استريز (المعكوسه الفعل) لعكس فعل الاتروبين ، ربما يحصل التحمل للاتروبين مما يقتضي زيادة جرعته للحصول على نفس التاثيرات اذا استخدم الاتروبين لفتره طويلة كما في علاج مرض الباركنسون . يستخدم الاتروبين ضمن ادوية ماقبل التخدير لمنع افراز اللعاب والقصبات ، وللاتروبين استخدامات قلبية حيث يحقن بعد احتشاء العضله القلبية اذا هبطت سرعة

القلب دون 60 نبضة في الدقيقة، كما يستخدم في انخفاض سرعة القلب الذي يحصل مع انخفاض الضغط ولكن ربما يسبب سرعة القلب واللانظامية البطينيه بشكل خطير ويحب ان يستخدم بحذر ، ربما تستخدم الادوية المضادة للكولين في القرحة الهضمية حيث ثبط افراز الحامض المستحث بالعصب التائه.

السكوبلامين scopolamine

وهو ايضا" قلويد يستخلص من البلادونا له تاثيرات طرفيه اومحيطة مشابهة للاتروبين غير ان له تاثير مسدر او منوم sedative على الجهاز العصبي اكثر من الاتروبين كما ان له فترة فعل اطول . وان له تاثيرات خاصة حيث ان السكوبلامين احد الادوية الفعالة ضد دوارالسفر وغلق الذاكرة قصيرة الامد short- tem memory ، لذا فانه يعطى وقائيا لعلاج دوار السفر وبسبب تاثيرة المفقد للذاكرة فانه يستخدم مع المخدرات العامة .

سكوبلامين

ابراتروبيـــــــــــــم Ipratropium

ويفيد هذا الدواء في علاج الربو خصوصا" في المرضى الذين لايستطيعون اخذ الادوية المحاكية للودي او شادات مستقبلات B2 (بيتا 2) الادرينا لينه ، كما انه يستخدم في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD ويستخدم على شكل بخاخ للغرضين اعلاه وبسبب شحنته الموجبة فانه لايعبر من الدورة الدموية الى الجهاز العصبي المركزي .

ابراتروبيـــــــــــــم

الهوماتروبين هايدروكلورايد ومثيل برومايد Homatropine- HCl and methyl bromide

هي نظائر للاتروبين موسعة للبؤبؤ وتشل التكيف سريعة العمل وقصيرة فترة المفعول ولكنها اقل قوه من الاتروبين ، يستخدم هوماتروبين هيدروكلوريد في طب العيون وهو لايعبر حاجز الدم – الدماغ وليس له تاثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي، يطبق محلول الهوماتروبين بتركيز2 او 5% على العين ويحصل توسع البؤبؤ سريعا وربما يستمر 4 ايام .

سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

ويستخدم لتوسعة البؤبؤ وشل التكيف خلال 15- 45 دقيقة ، وتعود الروية الطبيعية سريعا خلال اقل من 24 ساعة ، يستخدم بالتطبيق الموضعي على العين كمحول 5و0 الى 2% وربما يكون التركيز 2% ضروريا" للعيون شديدة السواد او الملون بشده . ربما يحدث الاختلاجات في الاطفال في الجرع العالية .

سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

تروبكمايد tropicamide

دواء موسع للبؤبؤ ويشل التكيف قصير الفعل فعال في اقل من 30 دقيقة وينتهي فعله في 4-6 ساعات يستخدم على شكل محلول للتطبيق الموضعي على العين بتركيز 5ر. و 1% .

تروبكمايد

بايــرنزبين Pirenzepine

البايرنزبين يختلف عن الادوية الغالقة للمستقبلات المسكرينية الاخرى اذا انه يقلل افراز الحامض والببسين في المعدة بجرعة تحدث القليل من الاعراض الجانبية الضد مسكرينيه، ويعتبر المضاد الاكثر قوة في اثباط افراز الحامض المستحدث بتحفيز العصب التائه ويعتقد ان هذا الفعل ناجم عن غلق المستقبلات المسكرينية في العقد اللاودية (مستقبل نوع M1) ، فضلا" عن تاثيرة المباشر على المستقبلات المسكرينه (ربما M3) على أي حال، يقوم علاج القرحة الهضمية اليوم على استخدام مثبطات مضخة البروتون Proton pumb inhibitors ومضادات مستقبلات الهستامين نوع H2 ولكن مازال هناك دورا" للبايرنزبين في بعض المرضى .

بايــرنزبين

المضادات الكولينية في علاج مرضى الباركتسون :

مرض الباركنسون يحدث لاختلال التوازن بين النشاط الكوليني والنشاط الدوباميني في العقد القاعدية basal ganglia حيث يحدث انحطاط في الأعصاب الدوبامينيه وقلة افراز الدوبامين مع فرط النشاط الكوليني وزيادة افراز الاستيل كولين . المرض يعالج بزيادة النشاط الدوباميني اما بإعطاء المادة الاولية (طليعة) التي تستخدم في تصنيع الدوبامين وهي الليفو دوبا L- dopa ، او بتحفيز إفراز الدوبامين او أعطاء الأدوية الشاده له ، ولكن تسخدم ايضا" المضادات الكولينية للحد من النشاط الفائض للاستيل كولين . ومن المضادات المسكرينية المسخدمه في علاج المرض ، الترايهكسفنديل trihexphenidyl والبنزتروبين benztropine وان الفعل المركزي لهذه الادوية اكثر من الفعل المحيطي او الطرفي لكنها غير خالية من الاعراض الكولينيه الجانبية ، كما ان هذه الادوية ايضا" تستخدم عند ظهور للاعراض الحركية (الباركنسونيه الثانويه اواعراض الجهاز خارج الهرمي) التي تزامن تعاطي مركبات الفينوثيازين .

التسمم بالمضادات الكولينية :

عموما" مع الجرع الدوائية ، تعتبر هذه الادوية أمينه وقد تظهر اعراض جانبية غير خطيره منها اضطراب الرؤيه ، تسارع القلب، جفاف الفم ، الامساك،وارتداد البول ،ولكن في الاعمار الكبيرة (الشيوخ) قد تحدث اضطراب الوظائف الذهنية . في التسمم قد تظهر سخونة وجفاف الجلد ، اختلاط ذهني ، هذيان ، هلوسة ،غيبوبة ، شلل تنفسي ووهط قلبي وعائي collapse ، سجلت حالات من التثبيط التنفسي في الاطفال عند اعطائهم قطرات العين المضادة للكولين . ان الادوية المضادة للهستامين ومضادات الكآبه ثلاثية الحلقة تأزر المضادات الكولينية عند التسمم بها نتيجة للفعل المضاد للكولين لهذه الادوية . يعالج المتسمم بالمضادات الكوليه بالرعاية الساندة supportive measures وغسل المعدة واحداث القيء اذا كان التسمم عن طريق الفم كما ان مسدرات الجهاز العصبي مثل الكلوروديازبوكسايد والديازيبام تساعد في السيطرة على الهيجان ويستخدم الفيزوستكمين كدرياق للتسمم بالاتروبين .

الادوية الادرينالية او المقلدة للودي Adrenergic (sympathomimetic) drugs

الادوية الادرينالية او المقلدة للجهاز العصبي الذاتي الودي تمثل مجموعة كبيرة من المركبات التي تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الادرينالية او تعمل على مستقبلات ماقبل الاشتباك presynaptic أي انها تعمل بشكل غير مباشر لتحرير امينات الكاتيكول من النهاية العصبية . ولبعض هذه الادوية فعلا مشتركا أي انها تعمل بشكل مباشر على المستقبلات كما انها تحرر امينات الكاتيكول .

ان مجموعة الادوية الادرينالية تضم امينات الكتيكول التي تفرز في الجسم والافدرين والعديد من الامينات المصنعة كيمياويا . وتستخدم هذه الادوية سريريا لتأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي وتأثيرها المرخي للقصبات الهوائية bronchodilitation وتأثيرها المحفز للجهاز العصبي المركزي وتأثيراتها الموسعة للبؤبؤ وتأثيراتها المثبطة للشهية anorexicants .

ان تأثيرات هذه الادوية بالامكان استشفافها من خلال معرفة نوع المستقبل الادرينالي الذي ترتبط به ، والطبيعة المباشرة او غير المباشرة لتأثيرها وقدرتها على اختراق حاجز الدم – الدماغ ووصولها الى الجهاز العصبي المركزي.

أمينات الكتيكول

ان الابنفرين والنورابنفرين والدوبامين التي تصنع داخل الجسم والايزو بروترنول الذي يصنع كيمياوياً تصنف على انها امينات الكاتيكول ذلك لانها تحوي على الكتيكول في تركيبها (اورثو داي هايدروكسي بنزين) كما انها تضم مجموعة امين في السلسة الجانبية .

يختلف الابنفرين عن النورابنفرين بامتلاكه لمجموعة مثيل مرتبطة بالنايتروجين، اما الايزوبروترنول فيحتوي على مجموعة ايزو بروبيل مرتبطة بالنايتروجين فيما يخلو الدوبامين من مجموعة بيتا – هايدوكسيل في السلسلة الجانبية، وان السابقة Nor في النورابنفرين مشتقة من علم المصطلحات الكيمياوية الالماني وهي مختصر(Nitrogen ohne Radikal) أي

النايتروجين الخالي من الجذر، على أي حال ان الابنفرين يتكون في الجسم من النورابنفرين باضافة مجموعة مثيل الى النايتروجين .

Norepinephrine Epinephrine

Dopamine Isoproterenol

أمينات الكتيكول

ان الابنفرين يتركز بكثافة في حبيبات الكرومافين Chromaffin في لب الغدة الكضرية adrenal كما ويتواجد ايضا في اعضاء اخرى عديدة . ان قطع الاتصال الودي يؤثر على محتوى النورابنفرين في الاعضاء ولكن لا يؤثر على تركيز الابنفرين بشكل ملموس . من هذه الملاحظات جاء الاعتقاد بان تواجد الابنفرين يقتصر على خلايا الكرومافين ولا يوجد في الاعصاب الادرينالية .

تتواجد امينات الكاتيكول في حبيبات لب الكضرية وفي حويصلات محاور الاعصاب الودية مع الادنوسين ثلاثي الفوسفات بنسبة 1:4 وربما اكثر في النهايات العصبية .

كما انهما يحتويان على بروتين خاص ذائب هو الكروموكرانين chromogranin وانزيم الدوبامين بيتا هايدروكسيليز dopamine – B-hydroxylase

يعمل النورابنفرين على مستقبلات الفا وبعض مستقبلات بيتا . الابنفرين يعمل على كلا النوعين من المستقبلات ايضا ، ولكن في الاعضاء التي تحوي كلا النوعين من المستقبلات

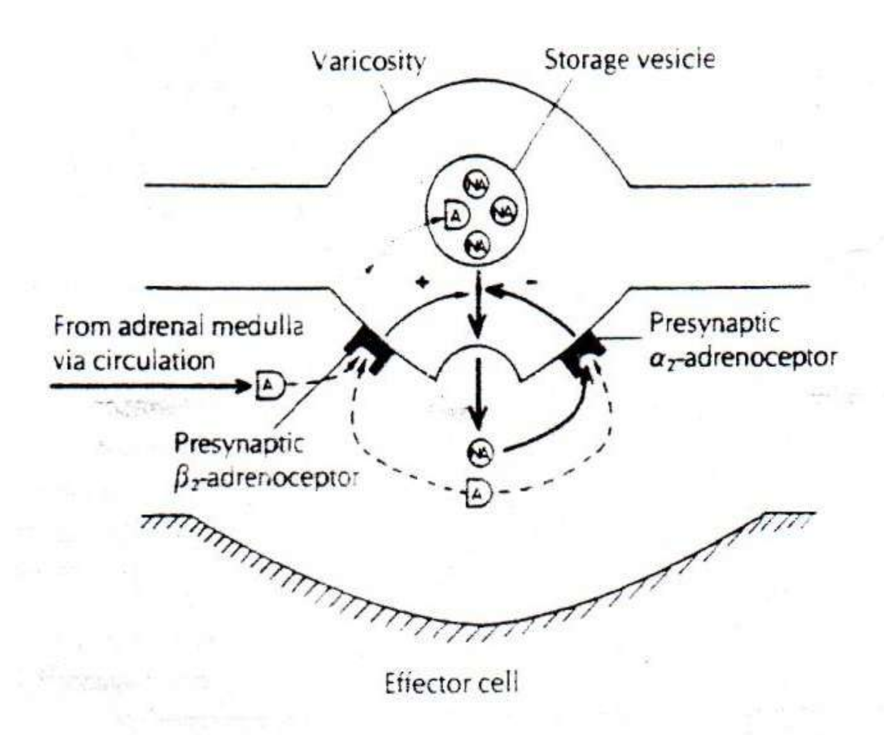
(مثل العضل الاملس للاوعية الدموية والعضلات الهيكلية) فان مستقبلات بيتا اكثر حساسية للتراكيز الوظيفية ، الايزوبروترنول هو شاد نقي لمستقبلات بيتا ويغلق فعله بالبروبرانول الدواء الغالق لمستقبلات بيتا الدرينالية (جدول رقم 4).

ان الادوية مثل ميثوكزامين methaxamine وفنيل افرين phenylphrine تعمل بشكل اختياري على مستقبل الفا وتضادد بغالقات هذه المستقبلات مثل فينوكسي بنزامين phenoxy benzamine و فينولامين phetolamine .

بالاضافة الى مستقبلات الفا مابعد التشابك العصبي postsynaptic التي تتوسط التقلص الوعائي وتوسيع البؤبؤ فان هناك مستقبلات الفا ماقبل التشابك في الاعصاب الادرينالية وتتوسط هذه المستقبلات السيطره على تحرر الناقل العصبي النورابنفرين (شكل رقم 7).

ان وجود ضادات وشادات انتقائية قد ادى الى تقسيم مستقبلات الفا الى الفا1 والفا2 ان الترتيب التنازلي للخصوصية لشادات الفا2 مقارنة بالفا1 هي الكلوندين ثم الابنفرين ثم النورابنفرين ثم الفينل افرين ، والترتيب التنازلي للخصوصية للغالقات هو اليوهمبين ثم الفنتولامين ثم الفينوكسي بنزامين ثم البرازوسين ان هذه الحقائق لها اهمية خاصة في علاج ارتفاع ضغط الدم ، وربما تفسر سبب كون ازدياد نبض القلب مشكلة كبيرة مع الفنتولامين مقارنة بالبرازوسين . كما ان هناك مستقبلات الفا2 ماقبل الاشتباك العصبي تتوسط افعالا اخرى

التقلص الوعائي واثباط انحلال الدهون lipolysis وتحرر الانسولين كما ان الادوية الحفزة لمستقبلات الفا2 في الجهاز العصبي المركزي مثل الكويندين والمثيل دوبا افرزت لنفسها استعمالا في علاج ارتفاع ضغط الدم .



شكل رقم 7: اثباط تحرر النورادرينالين عن طريق مستقبلات الفا 2 ماقبل الاشتباك.
اثباط تحرر النورابنفرين من العصبي الودي (السمبثاوي) الذي يتم عن طريق مستقبلات الفا2 ماقبل الاشتباك العصبي وتسهيل التحرر عبر مستقبلات B2 الادرينالية ماقبل الاشتباك العصبي الابنفرين (A) من لب الغدة الكظرية يؤخذ من قبل العصب (السهم المتقطع) ويعمل كناقل كاذب عندما يتحرر سوية مع النورابنفرين (NA) (+ تحفيز الافراز ، - اثباط الافراز)

جدول رقم 4 : توزيع المستقبلات الادرينالية في الجسم

القلب		
العقدة الجيبية الاذينية	بيتا 1	زيادة ضربات القلب
الغدة الاذينية البطنية	بيتا 1	زيادة معدل التوصيل وتقصير فترة العصيان الوظيفية
عضلة الاذين والبطين		زيادة التقلص
الاوعية الدمويه		
الى العضلات الهيكلية	الفا وبيتا 2	انبساط وانقباض
الى الجلد	الفا	انقباض
العضلات القصبية	بيتا2	انبساط
العين		
العضلات الطولية (الشعاعية) للقزحية	الفا1	انقباض(توسع البؤبؤ)
العضلة الهدبية	بيتا2	انبساط
المسلك المعوي المعدي		
العضل الاملس	الفا وبيتا	اقلال الحركة
المصرات		انقباض
المثانة		
Detrusor muscle	بيتا2	انبساط
المعدة و Trigon	الفا1	انقباض
الرحم	الفا1 وبيتا2	انقباض وانبساط
اعضاء الجنس الذكرية	الفا	القذف
البنكرياس	الفا2 وبيتا2	اقلال وزيادة افراز الانسولين على التوالي
الكلية	بيتا1	افراز الرنين
العضلات الهيكلية		ارتعاش العضل وتحلل الكلايكوجين

ان مستقبلات بيتا الادرينالية تقسم الى ثلاثة انواع هي بيتا1 ، بيتا2 وبيتا3 ، تتوسط مستقبلات بيتا1 التأثير القلبي وانحلال الدهون لامينات الكاتيكول ومستقبلات بيتا2 تتوسط الارتخاء او الانبساط القصبي والانبساط الوعائي وفي الاغشية ماقبل التشابك العصبي تحفز افراز النورادرينالين . ان شاردات مستقبلات بيتا2 مفيدة بشكل خاص في علاج الربو وربما تمنع حصول الولادة المبكرة غير الناضجة . ان القوة النسبية لامينات الكاتيكول الثلاث على مستقبلات بيتا هي كما يلي :

الفا : الابنفرين > النورابنفرين >>> ايزوبروتيرنول

بيتا1 : ايزوبروترنول > الابنفرين = النورابنفرين

بيتا2 : ايزوبروترنول > الابنفرين >>> النورابنفرين

الضادات ربما تكون غير خصوصية على مستقبلات بيتا1 وبيتا2 (مثل البروبرانول) او ربما لها فعلا اكبر على بيتا1 (مثل متوبرولول) . لقد ثبت ان مستقبلات الفا2 وبيتا2 بعد التشابك تتواجد في التجويف الوعائي ولهذا فان الاوعية الدموية فضلا عن استجابتها للنورابنفرين المفرز من العصب فانها تتأثر بالافدرين في الدورة الدموية .

الابنفرين والنورابنفرين

التأثيرات على القلب والاوعية الدموية

لوحظ ان النورابنفرين بجرعة 10-20 مايكروغرام /دقيقة بالتسريب الوريدي يحدث التأثيرات التاليه : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباضي (يزداد) ، معدل الضغط (يزداد) ، سرعة القلب (تقل قليلا) ، الضخ القلبي (يقل قليلا)، المقاومة المحيطية(تزداد) .

اما اذا اعطي الابنفرين بالتسريب الوريدي فانه يحدث التالي : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباض (يقل ويزداد بالجرع الكبيرة) معدل الضغط (لا يتغير) ، سرعة القلب (تزداد) ، الضخ القلبي (يزداد) ، المقاومة المحيطية (تقل) .

ان للنورابنفرين فعلا قابضا للاوعية الدموية واسع الانتشار في العضلات الهيكلية والانسجة الاخرى (مستقبلات الفا) كما انه يزيد ضغط الدم ،هذا التأثير تحدثه المستقبلات الضغطية baroreceptors ومنعكس تباطئ القلب reflux bradycardia ويمكن منعه بالاتروبين. وبالتراكيز القليلة المعطاة بالتسريب الوريدي يحفز الابنفرين مستقبلات بيتا2 في الاوعية الدموية للعضلات الهيكلية ، ان الانبساط الوعائي وزيادة التجهيز الدموي للعضلات مفيدا لتهيئة الجسم للكر اوالفر .

ان فعل النورابنفرين على القلب يتضمن زيادة قوة التقلص وزيادة جريان الدم في الشريان التاجي كما ان للنورابنفرين فعلا مسرعا للقلب ايضا ولكن هذا الفعل يضادد بمنعكس بطئ القلب الذي يحدث بشكل ثانوي نتيجة ارتفاع ضغط الدم . ان زيادة الجريان التاجي بعد اعطاء الابنفرين يؤدي الى زيادة عمل القلب وزيادة الايض . ان الدواء ليس له فائدة في ازالة ألم الذبحة الصدرية وربما يحدث النوبة في مرضى تصلب الشريان التاجي .

ان تأثير الابنفرين على حركية الدم للجهاز البولي تلفت الانتباه حيث انه يقلل جريان الدم الى الجهاز البولي ولكن دون ان يؤثر على الترشيح الكبيبي ، غير ان الترشيح الكبيبي يقل بالجرع الكبيرة من الابنفرين . وان الابنفرين والنورابنفرين يقلصان الاوعية الدموية الدماغية بشكل مباشر .

التأثير المرخي للقصبات الهوائية

الابنفرين يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية بتحفيزه مستقبلات بيتا2 ، الايزوبروترنول اكثر قوة كمرخي للقصبات من الابنفرين . وان الارتخاء غير ذو قيمة حينما

تعطي شادات مستقبلات بيتا2 للشخص العادي . ويصبح التأثير واضحا عندما يستحث تقلص القصبات ببعض المواد كالهستامين او الميثكولين او عند الربو القصبي ، وفي الربو القصبي فان الابنفرين صاحب الريادة .

التأثيرات على العضلات الملساء الاخرى

يحدث الابنفرين توسع البؤبؤ بقبض العضلة الشعاعية او الطولية للقزحية وان هذا التأثير لا يكون واضحا عادة عندما يطبق الدواء موضعيا على العين . قطرات الابنفرين والادوية المشابهة له تقلل الضغط داخل العين في الكلوكوما open angle glaucoma من خلال تحسين تصريف السائل الزجاجي aqueous humor . ان امنيات الكاتيكول لها فعلا اثباطيا على العضل الاملس المعدي المعوي . ولهذا التأثير اهمية دوائية قليلة . اما تأثير الابنفرين على الرحم فهو تأثيراً معقداً وغير ذات قيمة دوائية .

التأثيرات الايضية

يزداد استهلاك الاوكسجين بمعدل 25% بعد حقن جرعة علاجية من الابنفرين ، وللنورابنفرين تأثيرا اضعف على استهلاك الاوكسجين .الابنفرين والايزوبروترنول وبدرجة اقل النورابنفرين تحدث تأثيرات معقدة على ايض النشويات ان الجميع يرفعون مستوى الكلوكوز في الدم بحل الكلايكوجين ولكنهم يثبطون اخذ الكلوكوز من قبل خلايا الجسم .

الابنفرين في العديد من الانسجة يعمل على مستقبلات بيتا محفزاً تكوين الادنوسين الحلقي 3 ، 5 احادي الفوسفات (c AMP) الذي يعمل كرسول ثاني لانه واسطة الربط بين تحفيز المستقبل والاستجابة الخلوية .وان ارتباط أمينات الكاتيكول بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادنيليت سايكلز الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي

كما ان امينات الكاتيكول تحفز تحرر الاحماض الدهنية من الانسجة الشحمية وترفع مستوى الاحماض الدهنية غير المشبعة في الدم ، ولهذا فان الجهاز العصبي الودي ومن خلال تحرر امينات الكاتيكول يزود الجسم بالكلوكوز والاحماض الدهنية كمصدر للطاقة .وان التأثير المحفز لتحرر الاحماض الدهنية بالامكان غلقه بالادوية المضادة لمستقبلات بيتا الادرينالية .

ان انتشار البوتاسيوم بين التجويف داخل وخارج الخلايا يتأثر بامينات الكاتيكول ايضاً حيث تسبب الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 انتشاره داخل الخلايا وتؤدي الى قلته في المصل، وبالمقارن فان مستقبلات الفا تعمل العكس . ان الارتفاع المؤقت لمستوى البوتاسيوم في المصل الذي ربما يحدث بعد حقن الابنفرين يشير الى تغلب مستقبلات الفا التي تتوسط خروج البوتاسيوم الى خارج الخلايا .

دواعي الاستخدام العلاجي

ان الاستخدامات العلاجية للابنفرين والنورابنفرين تستند اساساً على خصائصهم القابضة للاوعية الدموية والمحفزة للقلب والمرخية للقصبات .

قبض الاوعية الدموية : الابنفرين غالباً يضاف الى محاليل المخدرات الموضعية ليؤخر امتصاص المخدر ويحصر عمله بمنطقة محددة . الابنفرين ايضاً واسع الاستخدام لعلاج الشري والخزب ، ومن الممكن ان يطبق موضعيا للتقليل من النزف السطحي . التسريب الوريدي للنورابنفرين يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم والصدمة shock

القلب : يستخدم الابنفرين والايزوبروترنول لعلاج الحصر القلبي (متلازمة stokes- Adams) ، تعمل هذه الادوية جزيئيا بتحسين التوصيل الاذيني البطيني ولكن غالبا بزيادة ذاتية البطين وبهذا تزيد سرعة البطين ويجب ان يؤخذ بحذر في الحالة ماقبل الرجفان prefibrillation لان الدواء قد يحدث لانظامية البطين .

الانبساط القصبي : لازالة نوبة الربو ربما يحقن الابنفرين تحت الجلد من محلول 1 : 1000 من الابنفرين كما ويعطى عن طريق الاستنشاق للعلاج الطويل الامد او المتقطع ، وان محلول اكثر تركيز كرذاذ nebulizer يستخدم لهذا الغرض . وان هناك ادوية اكثر خصوصية اشيع استخداماً من الابنفرين .

التأثيرات الجانبية

الجرع العالية للنورابنفرين او الابنفرين ربما تسبب ارتفاعاً شديداً في ضغط االدم مع احتمالية نزف دماغي ، استسقاء رئوي ولانظامية القلب التي تشمل الرجفان البطيني ، وحتى الاعراض الاقل خطورة كالخفقان والصداع وصعوبة التنفس ربما تكون ذات اجهادا وخطورة على المريض ، بالاضافة الى ذلك فان تقلص الوعاء الدموي ربما يسبب اختناق في مكان التسريب الوريدي للنورابنفرين ، ان مثل هذا التلف من الممكن اقلاله بتسريب الفنتولمين ، كغالق لمستقبلات الفا الادرينالية .

ان المرضى الذين يتعاطون مضادات الكآبة نوع ثلاثية الحلقة او الكوانيندين الذي يغلق آألية التقاط الأمين في الاعصاب الادرينالية ربما يظهرون استجابه مضخمة للنورابنفرين والابنفرين .

ورم لب الغده الكضريه Pheochromocytoma

ان نوعا نادرا من ارتفاع ضغط الدم يحدث عن حدوث سرطان بنسيج لب الغدة الكضرية الذي يفرز النورابنفرين وكميات من الابنفرين وبالرغم من ان ورم لب الغده الكضريه من السرطانات النادرة ولكن تشخيصها مهما جدا لانها تسبب نوعا من اشكال ارتفاع ضغط الدم النادرة التي يمكن علاجها. اغلب سرطانات لب الغده الكضريه التي من الممكن كشفها بطرق كيمياوية يلاحظ تراكيز عالية من النورابنفرين وكميات قليلة من الابنفرين والتي قد تصل الى 10-15 ملغم/غم من وزن النسيج وربما يصل مجمل محتوى النسيج من امينات الكتيكول الى 1 غم .

تستخدم العديد من الطرق لتشخيص ورم لب الغده الكضريه وبعض هذه الطرق يعتمد على مبادئ علم الادوية العصبي وبعضها يعتمد على تحديد مستوى امينات الكتيكول في البول او البلازما ومن النادر ان تستخدم اليوم فحوصا دوائية لتشخيص المرض لخطورتها . وتشمل الفحوص الدوائية لتشخيص ورم لب الغده الكضريه نوعين ، الفحوصات التي تثبط فعل النورابنفرين لتقليل الارتفاع في الضغط و الفحوصات التي تزيد افراز امينات الكوتيكول من النسيج المسرطن والتي تسبب زيادة مضاعفة في ضغط الدم .

الادوية التي تقلل ضغط الدم في مريض ورم لب الغده الكضريه Pheochremocytoma هي غالفات مستقبلات الفا مثل الفينوكسي بنزامين والفنتولامين والاخير هو الاكثر استخداما اليوم لتشخيص هذا المرض . ان جرعة مقدارها 5 ملغم منه تحقن بالوريد فاذا انخفض الضغط الانبساطي اكثر من 25 ملم زئبق تعتبر النتيجه نتيجه موجبه ، على اية حال ان نتائج موجبة او سالبة مخطوءه ربما تحصل .

الفحوص الكيمياوية : ان تشخيص Pheochremocytoma غالبا مايتم الان بواسطة تحديد (1) تركيز الامينات في البلازما (2) بتحديد كمية الامينات وكمية مؤيضاتها (النورابنفرين، الميتانفرين وفانليل حامض المندلك) او خليطهم في عينة بول 24 ساعة .

الطرق التشخيصية الاخرى هي هجينه بين الطريقة الدوائية والطريقة الكيمياوية .

الادويه العامله على الجهاز العصبي الودي :

الأدويه الادرينالية الفعل ؛

- النورابنفرين بايترترين : مستحضر مجهز للحقن يحوي (الامبول) على 4 مل (ملم^3) ، ويحوي كل 1 ملم^3 على 1 ملغم من نورابنفرين بايترترين وللحقن بالتسريب الوريدي فان محتويات (الامبول) تضاف الى لتر من 5% محلول دكستروز .

- ابنفرين هايدروكلورايد : مستحضر مجهز على شكل محلول يحوي 01و0 – 1 ملغم /ملم^3 من الابنفرين /ملم^3 للحقن و 1 ملغم/ملم^3 للاعطاء عن طريق الانف و10ملغم/ملم^3 للاعطاء على شكل رذاذ nebulization

- الابنفرين بايترتريت : مجهز كبخاخ) ليعطي 160 مايكروغرام لكل بخه .

الابنفرين نفسه مجهز على شكل معلق مائي للحقن يحوي 5ملغم/ملم^3 وكبخاخ يعطي 200 مايكروغرام او 275 مايكروغرام لكل بخة ، الابنفرين بايترتريت (2%) والابنفرين هايدروكلورايد (1و0 – 2%) ايضا مجهز في محلول للاستخدام للعين .

الدوبامين

ان الدوبامين هو احد امينات الكتيكول ويعمل ناقلا عصبيا في اجزاء من الجهاز العصبي المركزي ، وفي الانسجة الطرفية يعمل الدوبامين على المستقبلات الدوبامينيه فضلا عن عمله على مستقبلات بيتا 1 الادريناليه .

تأثيرات الدوبامين :

تأثيرات الدوبامين على الحركيه الدموية تعتمد على الجرعة مع اختلافات بين شخص واخر . ان التسريب الوريدي للدوبامين 1-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة يزيد تقلص القلب ،ويزيد الطرح او النتاج القلبي output والجريان الدموي الى الجهاز البولي . لم تتغير سرعة القلب او معدل الضغط الدموي بشكل ملموس ومع زيادة سرعة التسريب فان الضغط الشرياني يرتفع .

يستخدم التسريب الوريدي للدوبامين في بعض حالات الصدمة حيث ان فقدان الفعالية المقلصة للاوعية المساريقية والبولية تعتبر احدى محاسنه ، في مثل هذه الحالة يجب ان يعطى الدوبامين اذا كان حجم الدم كافي . ان العديد من الشادات الدوبامينية الفمية ذات فائدة عالية في علاج قصور القلب الاحتقاني وارتفاع ضغط الدم .

ان اللانظامية البطينية تعد من الاعراض الجانبية للدوبامين وربما يحدث الغثيان والقيء وارتفاع الضغط .

مستحضرات الدوبامين :

- الدوبامين هايدروكلورايد: مجهز في (امبول او فيال) 5 ملغم او حقنة تحوي 200-800 ملغم ، الدوبامين يجب ان يعطى مع 250 او 500 ملم^3 من محلول وريدي بالتسريب الوريدي لتكون جرعة الدوبامين المحقونه 2-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة بدايةً ثم تنظم الجرعة حسب الحاجة .

- دوبيتامين هايدروكلورايد : مشابه للدوبامين ويعمل انتقائيا عل مستقبلات بيتا1 بالاضافة الى الفا1 ويستخدم في احتشاء العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني و عملية ترقيع الشريان التاجي . حيث ان عمر النصف قصير جدا ويعطى بالتسريب الوريدي عادة بسرعة 5ر2 -10 مايكروغرام /كغم/دقيقة ويجهز الدوبيتامين على شكل فيالات حجمها 20 ملم^3 تحوي على 250 ملغم دوبيتامين هايدروكلورايد يخفف الى 250-1000 مايكروغرام /ملم^3 .

الادوية الادرينالية المختلفة مصنفة على اساس الاستخدام السريري :

ان تصنيف الامينات المحاكيه لعمل الجهاز العصبي المستقل الودي يصبح اكثر بساطة لو وضع على شكل مجاميع طبقا للاستخدام السريري . ان هناك ثلاثة مجاميع كبيرة :

- الادوية القابضة للاوعية الدموية التي يستخدم البعض منها كمزيلات للاحتقان الانفي.

- المرخيات القصبية .

- محفزات الجهاز العصبي المركزي التي تستخدم بشكل شائع كمثبطات للشهية.

بعض الادوية لها فعاليات مزيجة مثل الافدرين الذي يستخدم لخصائصه المحفزة للجهاز العصبي المركزي ، وخصائصه المرخية للقصبات ، وفعاليتة على الجهاز القلبي الوعائي .

الافدرين :

استخدم في الصين لقرون وادخل الى الولايات المتحدة عام 1923 وهو من مقلدات الجهاز الودي النباتية الاصل ويستخدم هذا الدواء في المستحضرات المعطاة دون وصفه طبية ، الافدرين مشابه للابنفرين والنورابنفرين ماعدا ان له فعلا اطول بكثير وهو فعالا عند اعطاءه فميا ويستطيع اختراق الجهاز العصبي المركزي وتحفيزه ، وعلى اساس الوزن فان تأثيره يعادل 100/1 من تأثير امينات الكتيكول . كما انه جيد الامتصاص من المسلك الهضمي ويدوم تأثيره لساعات . ان العديد من تأثيراته المحيطية من الممكن تخفيفها بالحقن المسبق للرزبين او بقطع الاعصاب الودية ، ان تأثيره المرخي للقصبات لا بد وان يكون مباشراً حيث ان النورابنفرين ليس شاداً له على مستقبلات بيتا2 .

وفضلا عن تأثير الافدرين على الاوعية الدموية فان الافدرين يزيد سرعة القلب ويسبب توسع البؤبؤ عندما يطبق على العين كما انه يحفز الجهاز العصبي المركزي .

OH, H, N, CH_3, CH_3

افدرين

الادوية الادرينالية القابضة للاوعية الدموية المرتبطة بالابنفرين والافدرين :

فنيل فرين :

وهو شاد لمستقبلات الفا الادرينالية يستخدم تحت الجلد او عضليا 2-5 ملغم لمنع حدوث انخفاض ضغط الدم خلال التخدير الشوكي ولعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic ، كما

انه يضاف الى المخدرات الموضعية لاطالة فعلها ويستخدم موضعياً كمزيل للاحتقان ولتوسيع البؤبؤ .

فنيل فرين

ميثوكسامين :

وهو دواء شاد لمستقبلات الفا الادرينااليه ويفتقد الخصائص المحفزة للقلب. ان كل من الميثوكسامين وفنيل فرين ربما يعطيان بالوريد لاحداث خفض انعكاسي في سرعة القلب في مرضى تسارع القلب فوق البطيني .

ميثوكسامين

ميفنترامين :

يعمل على الاوعية الدموية بشكل مباشر وغير مباشر على كل من مستقبلات الفا وبيتا . ان فترة فعله القابض للاوعية الدمويه والمحفز للقلب حوالي 60 دقيقة عند حقنه تحت الجلد بجرعة 10-30 ملغم .

ميفنترامين

ميتارامينول

يشبه الفنيل فرين في خصائصه لكنه يعمل بشكل مباشر وغير مباشر . انه يؤخذ من قبل الالياف الودية ويطلق كناقل كاذب . يعطى الدواء عادة تحت الجلد او بالعضل بجرعه 2-10 ملغم .

ميتارامينول

هايدروكسي أمفيتامين :

يشبه الافدرين في فعله ماعدا ان له فعلا ضعيفا على الجهاز العصبي المركزي وحضر الدواء كمستحضر للاستخدام للعين.

هايدروكسي امفيتامين

مزيلات الاحتقان الانفي

ان قابضات الاوعية الانفية هي ادوية ودية العمل تستخدم لازالة الاحتقان الانفي . ان استخدامها المستمر ربما يحدث التهاب الانف المزمن واحتقان الظهارة الانفية ربما لان الاختناق النسيجي يؤدي الى التورم المعاود .

تحدث هذه الادوية تأثيرات جهازية بالجرع العالية مثل زيادة ضغط الدم ، الدوار ، الخفقان وفي بعض الحالات تحفيز الجهاز العصبي المركزي . الاوكسي ميتازولين والزايلوميتازولين نسبيا اطول فعلا ويستخدمان مرتين او ثلاثة مرات يوميا على التوالي .

ان مزيلات الاحتقان غالبا ماتمزج مع مضادات الهستامين لهذا فان المستحضرات الحاوية على الفنيل فرين ومضادات الهستامين اصبحت اكثر شعبية كأدوية فمية مزيلة للاحتقان الانفي . وتشمل الادويه المزيله للاحتقان الانفي الفنيل فرين ، الاوكسي ميتازولين ، الزايلوميتازولين ، السيدو افدرين ، والفنيل بروبانولمين .

الفنيل بروبانولمين يستخدم ايضا كمثبط للشهية ويصرف بدون وصفة طبية بشكل واسع ، الجرعة المعتدلة منه قد تسبب ارتفاع خطير في ضغط الدم .

بروبيل هكسدرين غالبا يعطى بالاستنشاق له العديد من خصائص الامفيتامين ولكنه اقل تأثيرا على ضغط الدم واقل تأثيرا تحفيزيا للجهاز العصبي المركزي .

نافازولين هو مشتق اميدازوليني قد يسبب دوار شديد وفقدان الاحساس لدى الاطفال وتورم في ظهارة الانف ولا نظامية قلبيه عندما يستخدم بكثرة . تتراهايدروزولين مشابه للنافازولين كيمياويا وفي اعراضه الجانبية .

مرخيات القصبات الهوائيه الادرينالية الفعل

الايزوبروترنول (ايزوبربيل نورابنفرين) :

هو شاد قوي لمستقبلات بيتا ، انه يبسط العضلات الملساء القصبية ويزيد سرعة وتقلص القلب كما انه يبسط الاوعية الدموية خصوصا في العضلات الهيكلية . يستخدم الايزوبروترنول بشكل رئيسي لعلاج الربو القصبي، قد يحدث الحصر الاذنيني البطيني والتوقف القلبي ، وقد يحدث

الخفقان ، سرعة القلب واللانظامية القلبية وانخفاض الضغط والذبحه بعد اعطائه ، وان بعض حالات الموت المفاجئ في مرضى الربو قد توعز لكثرة استخدام الايزوبروترنول .

ان السايكلوبروبان ، المخدر الاستنشاقي قد يزيد من حساسية العضلة القلبية للايزوبروترنول وان تأثيره من الممكن غلقه بالبروبرانولول .

الايزوبرترنول هايدروكلورايد مجهز في محلول 25ر0-1% للاستنشاق الفمي ، ومحلول يحوي 05ر0-2ر0 ملغم/ملم[3] للحقن ، وحبوب تحت اللسان تحوي 10-15 ملغم ، ان تأثير الحبوب قد يكون غير منضبط وذلك لكون الامتصاص متذبذب . ومن الممكن اخذ الدواء على شكل بخاخ يعطي 120-130 مايكروغرام من الدواء لكل بخة كما حضر الدواء على شكل سلفات كبخاخ (80 مايكروغرام /بخة) .

المرخيات القصبية الاخرى

مشتقات الثايوفلين وادوية ادرينالية اخرى فضلا عن الايزوبروترنول والابنفرين والافدرين تستخدم ايضا كمرخيات قصبية. الشادات الاختيارية لمستقبلات بيتا2 مثل سالبيوتامول وبيوترنول وميتابروترنول تستخدم في علاج الربو بسبب قلة اعراضها الجانبية على القلب

سالبيوتامول

الادوية الادرينالية الباسطة او المرخية للاوعية الدموية

النايلدرين Nylidrin وايزوكزبرين isoxsuprine :

يرتبط تركيبهم الكيمياوي بالايزوبروترنول ويستطيعان ان يبسطا للاوعية الدموية المحيطية ، ويظهر انهما يعملان بشكل رئيسي كمرخيات وعائية مباشرة مع احتمالية امتلاكهم بعض الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا . هذه الادوية استخدمت في امراض الاوعية الدموية الطرفية لزيادة جريان الدم.

OH
N
H
OH

HO
HN
O
HO

النايلدرين **ايزوكزبرين**

الادوية الادرينالية المحفزة للجهاز العصبي المركزي والمثبطة للشهية

ان الامفيتامينات محفزات قوية للجهاز العصبي المركزي ، الدكستروامفيتامين له فعالية اكبر على الجهاز العصبي المركزي ونوعما اقل فعالية على الجهاز القلبي الوعائي من فعالية نظيره الليفوامفيتامين ، يستخدم هذا الدواء ويساء استخدامه لخصائصه المثبطة للشهية بالاضافة الى ذلك فأن الدكستروامفيتامين يستخدم لعلاج البلاهة و كعلاج ساند في مرض الباركنسون Parkinsons واضطرابات الجهاز فوق الهرمي المصاحبه لتعاطي ادوية الذهان extrapyramidal disorders ، وكمحفز في علاج فرط النعاس ، يمتص الأمفيتامين من المسلك المعدي المعوي ويصل سريعا الى الدماغ ومؤيضة الرئيسي هو فنيل اسيتون كناتج عن ازالة مجموعة الامين بالجهاز المايكروسومي ، باراهايدروكسي امفيتامين هو المؤيض

الاقل تكونا يؤخذ من قبل الاعصاب الادرينالية ويتحول الى باراهايدروكسي نورافدرين الذي يخزن في الحويصلات ويتحرر عند ورود جهد الفعل ولهذا فهو يعمل كناقل عصبي كاذب .

ان مساوئ استخدام مثبطات الشهية تتعلق بالتطور السريع للتحمل tolerance وكذلك فان الفعل المثبط للشهية لهذه الادويه يفقد بعد اسبوع او اسبوعين فقط من العلاج لهذا فان هذه الادوية تساعد فقط كتدبير ساند لفترة قصيرة لعلاج السمنة . الجرعة الكبيرة المتكررة من الامفيتامينات ربما تحدث الذهان psychosis .

الدكستروامفيتامين مجهز مع الامفيتامين في 50:50 معقد الريسين الذي يحوي 5ر12 -20 ملغم من هذا الامين . الميثامفيتامين محفز قوي للجهاز العصبي المركزي ويستخدم لنفس الاغراض التي يستخدم لها الامفيتامين . ومن مضادات الشهيه الاخرى ، فنفلورامين ومازندول يثبطان الشهيه ويستخدمان كعلاج ساند لفتره قصيره اضاقه الى تحديد السعرات الحراريه والتمارين والعلاج النفسي .

التضاربات الدوائية

كل الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومثبطات الشهية ربما تسبب فرط ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يتعاطون مثبطات انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO . الكل ماعدا الفنفلورامين تضادد الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ، الفنفلورامين قد ينشط الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ولمثيل دوبا . الفنفلورامين له فعل منوم وربما يزيد الفعل المثبط للجهاز التنفسي للكحول ولمثبطات الجهاز العصبي المركزي الاخرى . المازندول ينشط الفعل القابض للاوعية الدموية للنورابنفرين ولذا فأن الادوية القابضة للاوعية الدموية يجب ان تستخدم بحذر شديد في المرضى الذين يتعاطون المازندول .

الادوية المضاده اوالغالقه للادرينالين Anti adrenergic drugs

الادوية الغالقة للادرينالين هي الادوية التي تضادد تنافسا فعل امينات الكتيكول والشادات الادرينالية الاخرى على مستقبلاتها الخاصة . وتصنف المضادات الادريناليه الى ضادات مستقبلات الفا و ضادات مستقبلات بيتا ، التصنيف الذي يعكس خصوصية العمل على هذا او ذاك من المستقبلات الادرينالية . الاوعية الدموية تحوي كلا النوعين من المستقبلات وان تحفيز مستقبلات الفا يسبب التقلص وتحفيز مستقبلات بيتا يسبب الارتخاء . ومن الجانب الاخر فأن الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية تسبب الانبساط الوعائي وذلك باضعاف الفعل الودي وفي المقابل فان غالقات مستقبلات بيتا عادة لها تأثيرا طفيفا لان مستقبلات بيتا2 لاتتحفز بالابنفرين اثناء الراحة . ولكن غلقها يمنع الفعل الباسط للاوعية للابنفرين او الايزوبروترنول . وفي الاعضاء مثل القلب الذي يحتوي بشكل رئيسي مستقبلات بيتا ، فان غالقات مستقبلات بيتا تضادد فعل النورابنفرين المسرع لعمل القلب .

الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية :

ان الادوية في هذه المجموعة تختلف فيما بينها بقوة التأثير وفترة الفعل والقابلية النسبية لغلق مستقبلات الفا1 والفا2 . وربما تكون لها خصائص دوائية لا ترتبط بغلقها للمستقبلات الادرينالية.

الفينوكسي بنزامين

الفينوكسي بنزامين هايدروكلورايد يعطى بجرعة 50-100 ملغم . وان هذه الجرعة تخفض ضغط الدم وتثبط الانقباض الوعائي الانعكاسي الذي يحدث طبيعيا في الاوعية الكبيرة عند الوقوف الذي يؤدي الى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic . ان طول فترة فعل الفينوكسي بنزامين يحدث نتيجة الارتباط الثابت بين الدواء والمستقبل الفا . يستخدم الفينوكسي بنزامين في علاج ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma قبل الازالة الجراحية .

المريض بهذا الورم يعالج لعدة ايام اواسابيع للاستقرار قبل اجراء الجراحة . الفينوكسي بنزامين ذو فائدة خاصة في هذا الاستخدام لانه دواءاً فمياً طويل الفعل .

ومن بين العديد من الاعراض الجانبية الشائعه والمتفاوتة الحدوث للفينوكسي بنزامين هي انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، تسارع القلب ، احتقان الانف ، تقلص البؤبؤ . كما ان الفينوكسي بنزامين قد يغلق مستقبلات الهستامين والسيروتوفين والاستيل كولين .

فينوكسي بنزامين

تولازولين Tolazoline

ان التولازولين هايدروكلورايد هو غالق ضعيف لمستقبلات الفا ويحدث انبساط وعائي محيطي ، غالبا بواسطة فعله المباشر المرخي على العضل الاملس الوعائي . بالاضافة الى ذلك فانه محفز قلبي مباشر واستخدامه مصحوب بتسارع القلب والتأثيرات الجانبية الاخرى للدواء مثل زيادة الحركة المعدية المعوية وافراز حامض الهايدروكلوريك .

تولازولين

فنتولامين Phentolamine:

هو غالق لمستقبلات الفا يستخدم لتشخيص ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma ولمنع ارتفاع ضغط الدم خلال الازلة الجراحية للورم . الفنتولامين مسليت مجهزة للحقن 5

ملغم ، وبالاضافة الى فعالية الغالقة للمستقبل فان للدواء فعل اخر مشابه لعمل التولازولين المشابه له كيمياويا . التأثيرات الجانبية تشمل ارتفاع الضغط الانتصابي ، تسارع القلب ، التيبس الانفي والاضطراب المعوي المعدي مثل الغثيان والقيء والاسهال . ان هذا الدواء لا يستخدم كعلاج مزمن لورم لب الغده الكضريه لانه ضعيف الامتصاص بعد الاعطاء الفمي .

فنتولامين

غالقات مستقبلات الفا1 الاختيارية عكسية الفعل (العكسية)

برازوسين prazosin :

كان يعتقد سابقا بانه يعمل من خلال فعله المرخي المباشر على العضل الاملس الوعائي ولكن اخيرا وجد انه غالق لمستقبلات الفا . انه دواء خافض للضغط مفيد مع اعراض جانبية اقل من غالقات مستقبلات الفا الاخرى ربما بسبب فعله الاختياري على مستقبلات الفا مابعد الاشتباك . ان البرازوسين لا يحدث تسرع القلب الملاحظ على سبيل المثال مع فينولين .

برازوسين

يجهز البرازوسين هايدروكلورايد بكبسولات 1-5 ملغم . التأثيرات الجانبية تتضمن الصداع ، الدوار، وانخفاض الضغط بعد الجرعة الاولى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ،

عموما لا يستمر الانخفاض ، وبالامكان التقليل من الاعراض الجانبيه باعطاء الجرعة الاولى وقت النوم او بالزيادة التدريجية للجرعة . البرازوسين هايدروكلوريد مشابهة جدا للبرازوسين وافضل امتصاصا ويعطى على شكل حبوب جرعة واحدة يومياً 1-5 ملغم .

قلويدات الاركوت Ergot alkaloids

بعض قلويدات الاركوت مثل الاركوتامين Ergotamaine تملك فعلا غالقا لمستقبلات الفا الادرينالية . على اي حال فان هذه القلويدرات تستخدم بسبب فعلها القابض للاوعية المباشر وافعالها المقلصة للرحم (المشابهه لفعل الاوكسي توسين) oxytocic .

الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

ان هذه الادوية هي مثبطات تنافسية لامينات الكتيكول على مستقبلات بيتا الادرينالية تأثيراتها العامة موضحة في جدول رقم 5 ، بعض هذه الغالقات لها قدرة اكبر نسبيا لغلق المستقبل بيتا1 في القلب وتختلف الغالقات فيما بينها في خصائصها فترة فعلها جدول رقم 6 يظهر المميزات العامه لهذه الغالقات .

وبالرغم من ان غالقات مستقبلات بيتا ثبتت فائدتها اولا في علاج الذبحة الصدرية ولكن لها العديد من دواعي الاستعمال السريرية الاخرى التي تشمل ارتفاع ضغط الدم ، لا نظامية القلب ، تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis ، اعتلال القلب التضخمي hypertrophic cardio myopathy و الصداع النصفي والزرق glaucoma .

ان اول غالق لمستقبلات بيتا وهو داي كلوروايزوبروترنول صنع باحلال الكلورايد محل مجاميع الهيدروكسيل الفينولية في حلقة الشاد الايزوبرترنول. على اية حال ان البروبرانولول اول دواء غالق لمستقبلات بيتا استخدم سريريا ومازال الاكثر استخداما في اي وقت .

propranolol بروبرانولول

التأثيرات الدوائية : البرابونولول ضاد تنافسي لفعل أمينات الكتيكول على مستقبلات بيتا . ولذلك فان الدواء يحدث فعلاً كرونوتروبي chronotropic سالب و اينوتروبي intropic على القلب ، ويبطئ التوصيل الاذيني البطيني ويحدث التقلص القصبي وقد يحدث انخفاض سكر الدم hypeglycemia كما انه يحدث فعلا مشابه للكوندين quindine (ثبات الغشاء) على القلب في الجرع الكبيرة . البروبرانولول هو عبارة عن خليط شكله (ليفو) levo غالق لمستقبلات بيتا وشكله (دكسترو) dextro له فعل اكبر على الغشاء . ان فعل البروبرانولول من الممكن منعه بجرعة كافية من شادات مستقبلات بيتا مثل الايزوبرترنول ، او بواسطة الكلوكاكون glugagon الذي يعمل على مستقبلات مختلفة ولكنه ايضا ينشط انزيم الادنليت سايكليز .

الحركية الدوائية :

يمتص البروبرانولول بشكل كامل من المسلك المعدي المعوي ولكن حوالي 50% تفقد فعاليتها بواسطة الكبد عندما يمتص الدواء بتأثير المرور الاول first –pass effect ، تركيزه في البلازم متفاوت . مؤيضه الرئيسي هو 4-هايدروكسي بروبرانولول وهو مؤيضا فعالا كغالق لمستقبلات بيتا ولكن له عمر نصف اقل . ولقصر عمر البرابرونولول فانه يعطى كل 6-12 ساعة اعتمادا على غرض الاستخدام . ان انخفاض الوظيفة الكلوية لها تأثير ضعيف على منهج اعطاء الجرع . وفي اليد الاخرى فان الادويه التي تعمل حث انزيمات الأيض مثل الفينوباربيتال تزيد سرعة تصفية الدم من البرويرانولول . اما تليف الكبد او الادوية مثل السمتدين cimetidine التي تثبط الأيض الكبدي فانها لا تقلل التصفية وحسب ولكنها تزيد التوفر الحيوي للبروبرانولول (لتقليل أيضه الناجم عن المرور الاول على الكبد).

الاستخدامات السريرية :ان تأثير البروبرانولول في لانظامية القلب ينتج عن غلقه لمستقبلات بيتا . ويستخدم الدواء في تسرع القلب مافوق البطين supraventicular كما يحصل في تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis .

ان تسرع البطين المتسبب بامينات الكتيكول والدجيتالس تعتبرمن دواعي استخدام البروبراتولول ولكن البروبرانولول لا يمثل الاختيار الاول في الانواع الاخرى من تسرع البطين. ألم الذبحة الصدرية يزال بالبروبرانولول في بعض المرضى الذين لا يستخدمون النايتروكسرين تحت اللسان ، ان الفائدة تأتي من خلال كون البروبرانولول يخفض سرعة القلب ويقلل من شد الجدار وتقلص البطين الايسر وان كل ذلك يقلل الحاجة للاوكسجين .

التأثيرالخافض لضغط الدم للبروبرانولول لم يفسر بطريقة مقنعة تماما . ان قلة النتاج القلبي يبدو انه السبب الرئيسي ولكن اثباط انطلاق الرنين وبعض تأثيرات الدواء على الجهاز العصبي المركزي يضن فضلا عن آليات اخرى ممكنة بانها سبب التأثير الخافض لضغط الدم ، ان غلق مستقبلات بيتا قبل التشابك مع النقصان اللاحق في انطلاق النورابنفرين في العلاج الطويل الامد ايضاً اقترح كجزء من آلية عمل البروبرانولول الخافضه لضغط الدم .

في احتشاء العضلة القلبية ان العلاج بغالقات مستقبلات بيتا لسنة او اكثر بعد الاحتشاء وجد ان له تأثير طبياً ضد حدوث الموت او عودة الاحتشاء . ان الاعطاء الوريدي السريع للميتوبرولول Metoprolol او الاتنولول عند ادخال المريض يليه العلاج الفمي لمدة 7 ايام كان مفيدا لخفض معدل الوفيات التي تحدث طبيعياً في اليومين الاولين بعد الاحتشاء .

كما يستخدم البروبرانولول كعلاج وقائي في الصداع النصفي ولتقليل الارتعاش واعراض الجهاز العصبي الذاتي التي ترافق القلق anxiety

التأثيرات الجانبية والتضاربات الدوائية :

ان التأثيرا الجانبية الرئيسية للبروبرانولول تنتج عن تقلص القصبات ، الحصار القلبي heart block واثباط التقلص القلبي ، وعموما الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا ينهى عن استخدامها في مرضى الربو .

ربما يسبب البروبرانولول انخفاض سكر الدم و يتداخل مع خفض سكر الدم بالانسولين . وقد يمنع حصول تسرع القلب الذي يعتبر دليلا لانخفاض سكر الدم في مرضى السكر . التأثيرات المركزية لغالقات مستقبلات بيتا وتشمل الدوار ، التعب ، اضطرابات النوم كالكوابيس ، والهلوسة والكآبة ، هذه التاثيرات تبدو اقل حدوثا مع مضادات مستقبلات بيتا ضعيفة الذوبان في الدهون . البروبرانولول قد يزيد التأثير الخافض للضغط للفينوثيازينات ويثبط تأثيرات الدوبامين على مستقبلات بيتا .

الانسحاب من البروبرانولول :

ان الانسحاب من البروبرانولول وغالقات مستقبلات بيتا الاخرى قد يؤدي الى زيادة تهيج القلب . وتعاظم الذبحة الصدرية وحتى الاحتشاء القلبي ، هذه التغييرات تبدأ خلال يومين من قطع العلاج ولكن حالة المريض ترجع الى الطبيعي خلال 10- 14 يوم . هذه المتلازمة عموما تعزى الى تزايد upregulation مستقبلات بيتا كحصيلة للغلق المستمر بالدواء . ان من المهم ان يتم الانسحاب من العلاج بغالقات مستقبلات بيتا بالتدريج . غالقات مستقبلات بيتا تضعف ظهور اعراض تسمم الغدة الدرقية والتي ربما ستظهر بشكل متضخم (عاصفة الدرقية) عندما يوقف استخدام غالقات مستقبلات بيتا .

الادوية الاخرى الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية :

غالقات مستقبلات بيتا التي طورت لاحقا تختلف عن البروبرانولول بنواح عديدة . ان لها خصوصية العمل على القلب حيث تظهر غلقاً لمستقبلات بيتا1 ولا تؤثر على بيتا2 ، ان من

محاسنها امكانية استخدامها في مرضى الربو ومرضى السكر .ان غالقات بيتا الاقل ذوبان في الدهون (الاتنولول والنادولول والاسيبيوتولول) قد تحدث اقل تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي وتطرح غير متأيضة بنسبة اكبر . بالرغم من الفروق في اعمار النصف فان اعطاء اي من هذه الادوية مرة او مرتين يومياً مؤثرآ في كعلاج خافض لضغط الدم ، نادولول nadolol وبندولول pindalol مثل البروبرانولول ليس لديهم خصوصية على القلب فقط ويغلقا مستقبلات بيتا1 وبيتا2 ، البندولول له فعل شاد لمستقبل بيتا intrinsic وفعالية مثبتبه للغشاء ، التأثير الذي قد يؤدي الى تسرع القلب اذا كان النسق الودي ضعيفاً . لابتولول labetalol هو خافض لضغط الدم غير اعتيادي فبالاضافة لكونه ليس له خصوصية في غلق مستقبلات بيتا فانه يغلق مستقبلات الفا1 . تيمولول timolol ايضا لايملك خصوصية للعمل على القلب . و فضلا عن فوائدها في الجهاز القلبي الوعائي ، فان غلق مستقبلات بيتا يقلل من تكوين السائل الزجاجي . ان من غير المؤكد فيما اذا كان هذا التأثير ينتج عن غلق مستقبلات بيتا او بينه التأثير ciliary processes او على الاوعية الدموية . البروبرانولول لا يستخدم في العين بسبب فعله المخدر الموضعي ولكن timolol يعتبر دواء الاختيار الاول من قبل العديد من اطباء العيون كعلاج اول للزرق ، ميتابرولول metaprolol ، وأتنولول atenalol وأسبيتولول acebutolol تختلف عن الادوية اعلاه في خصوصيتهم النسبية في العمل على القلب ، ان هذه الادوية اكثر أمان عند الأستخدام في مرضى الربو من تلك الأدوية التي ليست لها خصوصية العمل على مستقبلات بيتا1 فقط . ولكن لازالت غير خاليه من خطر غلقها لمستقبلات بيتا2 عند استخدامها بجرع علاجية وحتى حينما تستخدم بحذر في المرضى المصابين بمرض الربو فان حقن شادات مستقبلات بيتا2 معها ربما يكون ضروريا. بيتاكزالول Betaxolol وهو ضاد متخصص للمستقبلات القلبية وقد ثبتت كفائته في علاج الزرق وفي هذا الاستخدام سجل ان له تأثيرات طفيفة على الجهاز التنفسي في مرضى الربو . الليفوبينولول levobunolol هو غالق لمستقبلات بيتا طويل الفعل وقد ثبتت كفائته في علاج الزرق .

جدول رقم 5 :تأثيرات غلق مستقبلات بيتا الادرينالية

سرعة القلب	تقل
تقلص العضل القلبي	يقل
النتاج القلبي	يقل
ضغط الدم الشرياني	لايتغير او يقل
تأثير التمرين على سرعة القلب والنتاج القلبي	يقل
تأثيرات الادوية الشادة لمستقبلات بيتا (القلبية ،الشريانية،القصبية، الايضية)	يغلقه

جدول رقم 6 : غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية ، خصائصها استخداماتها ، واشكال الجرع

الدواء	الاستخدام العلاجي	عمر النصف / ساعه	الفعاليه الشاده لمستقبلات بيتا	الخصوصيه القلبيه النسبيه (بيتا 1)	اشكال الجرعه / ملغم
بروبرانول هايدروكلورايد propranolol-HCl	ارتفاع الضغط ، الذبحةالقلبية، احتشاء القلب ،لانظامية القلب	4-3			حبوب 10-90 ، كبسول 160-60 محلول 8،4 ،80/مل ، محلول حقن 1/مل
نادولول nadolol	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية،	24-20			حبوب 20-160
بندولول pindolol	ارتفاع الضغط	4-3	+		حبوب 5 ، 10
بنبيوتولول penbutolol	ارتفاع الضغط	5	+		حبوب 20
تيمالول ماليت timolol maleate	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية، الكلوكوما (الزرق)	4			حبوب 5 – 20 قطرة 25و0، 5و0 %
لبيتالول هايدروكلورايد labetalol-HCl	ارتفاع الضغط	8-6	+		حبوب 100-300 ، محلول حقن 5/ مل
ميتابرولول ترتريت metoprolol tartrate	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية، احتشاء القلب ،	7-3		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 1/ مل
اتينولول atenolol	ارتفاع الضغط ، الذبحة القلبية،احتشاء القلب ،	9-6		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 10/5مل
اسبيوتولول هايدروكلورايد acebutolol –HCl	ارتفاع الضغط ، لانظامية القلب	4-3	+	+	كبسول 400،200
ايسمولول esmolol	لانظامية القلب	0ر15		+	محلول حقن 250،10/ مل
بيتاكسولول هايدروكلورايد betaxolol-HCl	ارتفاع الضغط ،الكلوكوما (الزرق)	22-14		+	حبوب 10 ،20 قطرة 25و0 ، 5و0 %
ليفابيونولول levobunolol	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 5و0 %
ميتيبرانولول metipranolol-HCl	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 5و0 %

بروبرانول | نادولول | بندولول

تيمالول | لبيتالول | ميتابرولول

اتينولول | اسيبيتالول | ايسمولول

بيتاكسولول | ليفابيونولول | ميتيبرانولول

أدوية الجهاز العصبي المركزي

Pharmacology of central nervous system

أدوية الجهاز العصبي المركزي

مقدمة

النقل الكيمياوي في الجهاز العصبي

ان التقدم الذي حصل في معرفتنا للنواقل العصبية قد تأتي من خلال ايجاد ادوية تعمل بشكل شادات agonist او ضادات antagonist انتقائيه في الجهاز العصبي ، وعموما قد تكون النواقل العصبية neurotransmitters لها فعلا خاصا في الجهاز العصبي المركزي حصرا وبعضها فضلا عن عملها في الجهاز العصبي المركزي فان لها افعال محيطية peripheral ولكي تحسب المادة المفرزة كناقل عصبي فيجب ان تحقق مجموعة من الشروط ومنها :

- يجب ان توجد هذه المادة وتفرز في الاشتباك العصبي synaps
- يجب ان تخزن في النهاية العصبية ماقبل الاستباك presynaptic
- يجب ان تجري عمليات تصنيعها في العصب ماقبل الاشتباك .
- يجب ان تتحرر عند التحفيز العصبي nerve stimulation
- يجب ان تؤدي فعلا على الغشاء مابعد التشابك postsynaptic membrane
- يجب ان يكون ايضها في الاشتباك metabolized in synaps .

ان اغلب الادوية العاملة على الجهاز العصبي يكون عملها اما بتحفيز او تثبيط عمل هذا الناقل العصبي او ذاك ، وقد يجري تحفيز الناقل العصبي اما بزيادة تصنيعه او تحفيز تحرره او منع أيضه في الاشتباك او باعطاء الادوية الشاده التي تحاكيه في العمل agonists ، ومن الممكن اثباط عمل الناقل العصبي اما بمنع تصنيعه او بمنع افرازه او بغلق مستقبلاته في الغشاء مابعد الاشتباك .

وتشمل النواقل العصبية :

- الأمينات الاحادية Mono amines

وتشمل الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين ، لقد عرف ان هنالك ثلاث مسالك صاعدة من الاعصاب التي تعمل بالامينات الاحادية في ادمغه اللبائن . ان اجسام الخلايا العصبية لهذه المسالك متواجدة في الدماغ الاوسط midbrain ومحاورها تنقل الاشارات العصبية لعدة مناطق في الدماغ ، فان المسلك الدوباميني (المادة السوداء – الجسم المخطط) nigrostriatal يلعب دورا مهما في الحفاظ على المشي gait والوضع posture وان تنكس اعصاب هذا المسلك يؤدي الى حصول مرض الباركنسون. ان المسالك النورادرينالية والدوبامينية الصاعدة

الى الجهاز الحوفي (الطرفي) limbic system لها وظائف عديدة . ان الجهاز الحوفي عبارة عن دوائر عصبية متعددة تربط قرن آمون hippocampus والحزمة المقوسة fornix bundle والجسم الحلمي mammillary body والمهاد thalamus والتلفيفة المطوقة cingulated gyrus واللوزة amygdale ، ان الجسم الحوفي يلعب دورا مهما في تنظيم المزاج mood . ان اضطرابات المزاج والسلوك تحصل لاضطراب عمل النواقل العصبية في الجسم الحوفي وان العديد من الادوية التي تؤثر على المزاج تؤدي فعلها على تلك النواقل ، فان الكآبة ترتبط بقلة وظيفته الامينات الاحادية فيما يرتبط الهوس mania والتهجات السلوكية الاخرى بزيادة فعاليته الامينات الاحادية ويرتبط الذهان بفرط النشاط الدوباميني .

على اي حال قد يكون من الصعوبة فصل دور كل ناقل عصبي في كل حالة من حالات اضطراب المزاج ، غير ان الادوية التي تحدث تهيج الجهاز العصبي فانها تزيد فعالية الأمينات الاحادية مثلا الكوكايين يثبط التقاط او اعادة اخذ الامينات العصبية من قبل النهاية العصبية والامفيتامينات تحفز افراز الامينات الاحادية من النهايات العصبية ومضادات الكآبة مثل الامبرامين imipramine تثبط التقاط الامينات الاحادية (النورابنفرين) من الاشتباك العصبي ، اما مضادات الكآبة التي تثبط انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO فمن اسمها تمنع ايض النورابنفرين مؤدية الى اطالة فعله .

ان المسالك السيروتونينية الصاعدة تغذي الجهاز الحوفي وان التغييرات في وظيفة ناقل السيروتونين ترتبط بتغييرات في الحساسية للمحفزات المؤلمة painful stimuli ، تغيرات السلوكيات الجنسية sexnal behavior تغييرات نموذج النوم sleep pntterns وحصول القلق anxity واضطرابات الشهية appetite وان ادوية جديدة من مضادات الكآبة تعمل من خلال اثباطها التقاط re uptake السيروتونين .

- **الاستيل كولين**

ان الاعصاب التي تعمل بالاستيل كولين منتشرة في الدماغ بتركيز عالي في المهاد ، النوى القاعدية ، جذع الدماغ والحبل الشوكي ، ويتواجد في الدماغ كلا النوعين من المستقبلات النيكوتينية والمسكرينية للاستيل كولين .

وغالبا يعمل الاستيل كولين كناقل محفز ، وان له دورا كبيرا في مرض الباركنسون الذي يعالج اما بتحفيز النقل الدوباميني او باثباط النقل الكوليني يشار الى ان للاستيل كولين دورا في العمليات الادراكية فان مجاميع من الاعصاب الكولينية تنتكس في مرض الزهايمر لذا فانه يعالج بالادوية الكولينية الفعل .

- **الاحماض الامينية amino acide transmitter**

يلاحظ ان الجهاز العصبي المركزي يحوي على نواقل امينية مثبطة مثل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA والكلايسين glycine وكذلك نواقل امينية محفزة تشمل الكلوتاميت L- glutamate و الاسبارتيت L-aspartate ولوجود ناقل GABA في اعصاب النوى القاعدية فان له دورا في مرض الباركنسون ، كما ان الادوية المحاكية للـ GABA مثل مركبات الباربجيوريت والبنزوديازبين تعطى لعلاج القلق والارق والصرع لترجيح كفة الناقل الاثباطي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي (GABA) . اما الكلايسين فهو ناقل عصبي اثباطي متغلب في الحبل الشوكي وان سم جراثيم الكزار tetanus toxin يمنع تحرر الكلايسين من خلايا renshaw مؤديا الى حدوث تشنج غير مسيطر عليه في العضلات الهيكلية كما يحصل في الاصابة بالكزاز ، كما ان الستركنين غالق لمستقبلات الكلايسين لذا يحصل التشنج العضلي عند التسمم بالستركنين .

- **البيبتيدات المشابهة للمورفين opioid peptide**

لوحظ ان الدماغ وفي اجزاء عديدة خصوصا الجهاز الحوفي والاقسام المتعلقة بالاحساس بالالم تفرز ببتيدات مشابهة للمورفين ولها على بعض مستقبلاتها تأثيرا مسكنا ومن هذه الببتيدات

الاندورفين والانكفانين والداينورفين وان مسكنات الالم المركزية (الافيونات) opiates تعمل كشادات agonist للبيبتيدات الدماغيه مؤدية الى تقليل الاحساس بالالام الحشوية والطرفية .

فضلا عن ذلك فان معالجة التسمم بالادويه المؤثره على الجهاز العصبي غالبا ماتتم من خلال التداخل مع النواقل العصبية ومستقبلاتها في الجهاز العصبي المركزي فان جرعة فائضة من المورفين ينبغي عكسها باعطاء الادوية المضادة او الغالقة لمستقبلات النواقل العصبيه الببتيديه ، وان جرعة فائضة من الاستيل كولين ينبغي تفادي تأثيراتها السامة باعطاء الادوية الغالقة للمستقبلات الكولينية وهكذا بالنسبة للادوية الدوبامينية او الادرينالية والادويه الشاده لناقل الكابا .

المخدرات العامة General Anesthesia

لقد بدأ التاريخ الحقيقي للتخدير عام 1840 حينما نجح مورتن Morton في تثبيت كفاءة الايثر في التخدير في طب الاسنان ، بعد ذلك توالى اكتشاف المخدرات العامة الاكثر أمانا في الاستخدام سوى أكانت المخدرات التي تعطى حقنا او التي تعطى استنشاقاً ، فضلا عن ذلك فقد تم ادخال مخدرات ليست فيها مخاطر الانفجار او الاشتعال وتحسنت وسائل وتقنيات اعطاء المخدرات مما وسع كثيرا من استخدام الجراحة واصبح من الممكن اجراء العمليات الكبرى وفوق الكبرى بشكل أمين .

ان المخدرات الجيدة هي المخدرات التي تحدث فقدان الوعي hypnosis والتسكين analgesia وفقدان الذاكرة amnesia والارتخاء العضلي muscle relaxation .

وبالرغم من ان بعض الجراحات من الممكن اجرائها على المريض الواعي ولكن غالبا من المفضل ان تجري على مريض فاقد الوعي خصوصا وان الكثير منها تحتاج ادخال انبوب القصبة الهوائية وفي ذلك يفضل ان يكون المريض نائما او فاقدا للوعي . كما ان من المعروف ان العملية الجراحية بطبيعتها مؤلمة painful وان على التخدير ان يزيل هذا الالم سوى كان المريض يقضا او فاقداً للوعي . كما ان الجراحة غالبا محنة مرعبه frightening ordeal ويجب ان يكون المريض فاقدا للذاكرة خلالها . وبالرغم من ان الارتخاء العضلي قد لا يكون مطلوبا دائما لكنه قطعا يكون التعامل مع المريض سهلا خصوصا في العمليات الكبرى كلما كانت عضلاته الهيكلية في حالة ارتخاء . وعموما ليس هنالك مخدرا يستطيع ان يعطي كل هذه المواصفات لذا غالبا مايستخدم مزيجا لتحقيق التأثيرات السالفة الذكر . بل يقتضي في كثير من الاحيان اعطاء ادوية ماقبل التخدير premedications ولعدة اهداف منها ازالة الألم وازالة الخوف ،ولغرض التنويم او لغلق المنعكسات الكولينية للعصب التائه لعدة اغراض ستتم مناقشتها لاحقا ، ومن الادوية التي تستخدم ماقبل التخدير :

1- المسكنات المركزية (Narcotic analgesics) :

وربما يعطى المورفين او غيره من هذه المجموعة لاحداث التسكين ، والنشوه euphoria والتنويم وربما يصاحب هذه الادوية بعض الأعراض الجانبية منها تثبيط مركز التنفس والغثيان والقيء .

2- مركبات البنزوريابين :

وربما يعطى الديازيبام او غيره من هذه المجموعة لاقلال مستوى القلق لدى المريض ومن ميزات هذه المجموعة ان ليس لها تأثيرا كبيرا على التنفس والجهاز القلبي الوعائي .

3- المضادات المسكرينية :

وقد يعطى الاتروبين او السكوبلامين لغلق منعكسات العصب التائه واثباط افراز اللعاب وافراز القناة التنفسية ومنع القيء كما ان السكوبلامين يحدث ايضا فقدان الذاكرة لدى المريض ، عموما ان اثباط افراز اللعاب وافرازات القنوات التنفسية ومنع حصول اللعاب يمنع من حصول التهاب الرئة الاستنشاقي aspirated pneumonia

نظريات التخدير

وضعت العديد من النظريات لتفسير كيفية حدوث التخدير عند استخدام المخدرات ومن هذه النظريات :

- **النظرية الايضية** : وتتركز هذه النظرية على ان كف العصب عن النقل العصبي يحصل لان المخدرات تتداخل مع التنفس العصبي neuronal respiration والايض العصبي ولكن اغلب الباحثين يشير الى ان الاضطرابات الايضية التي تحصل في العصب هي نتيجة وليس سببا للتخدير.

- **نظريات الغشاء العصبي** : اغلب النظريات التي تفسر سبب حصول التخدير تركز على تداخل المخدرات مع وظائف غشاء الخلية العصبية الضرورية لحصول تهيج العصب ودخوله في جهد الفعل وتوصيل النبضات العصبية وافراز النواقل العصبية وتشمل نظريات الغشاء مايلي :

- **نظرية ذوبانية المادة المخدرة في الدهون**

وتعتمد هذه النظرية على الترابط بين معامل تجزئة partition coefficient المخدرات بين الدهون /الماء وقدرتها على احداث التخدير العام اي انها تعتمد على فكرة ان قوة التخدير للمخدرات تعتمد على كمية المخدر الذائبة في الدهون .

- **نظرية الفعالية الديناميكية – الحرارية**

وتعتمد هذه النظرية على قانون النشاط الديناميكي الحراري : التركيز المولاري للمخدر الذائب x معامل النشاط الديناميكي الحراري ، ان ferguson فيركسون اول من اشار الى هذه النظرية 1939 واكد ان المخدرات التي لها نشاط ديناميكي حراري متساوي لها نفس قوة التخدير .

- **نظرية اشغال الغشاء membrane occupancy theory**

بهذه النظرية افترض مولينز mullins ان درجة التخدير للمخدر تتناسب مع الحجم الجزئي لغشاء الخلية الذي يشغل بواسطة المخدر .

- **نظرية توسع او تمدد الغشاء membrane expansion theory**

تعتمد هذه النظرية بان جزيئة المخدر تدخل الجزء الكاره للماء hydrophotic لغشاء الخلية بين الدهون والبروتين الغشائي مؤديا الى تشويه distortion وتمدد الغشاء وهذا يتداخل ويعرقل جريان الصوديوم مانعا حصول جهد الفعل ومعطلا النقل العصبي

علامات ومراحل التخدير

ان كوديل Guedel قد قسم علامات ومراحل التخدير الى اربع مراحل استنادا الى مراحل التخدير التي سجلت بأستخدام الداي اثيل ايثر ، غير ان هذا التقسيم مازال سليما ، ومازال تحديد عمق التخدير يتم بناءا على هذه العلامات والمراحل :

- **المرحلة الاولى (مرحلة التسكين) Analgesia** :

وتبدأ هذه المرحلة من بداية اعطاء المخدر الى فقدان الوعي ، يفقد المريض تدريجيا الاحساس بالألم نتيجة التداخل مع الفعل الحسي في القناة الشوكية المهادية spinothalamic tract غير ان النشاط الحركي والمنعكسات لا تزال طبيعية في هذه المرحلة

- **المرحلة الثانية : مرحلة التهيج : excitement**

وتمتد هذه الفترة من فقدان الوعي الى مرحلة التنفس غير المنتظم الى استعادة التنفس المنتظم ويظهر على المريض الهذيان وسلوك مقاوم عنيف violent combative behavior ، يرتفع ضغط الدم ويكون غير منتظم وتزداد سرعة التنفس مع الحركة الطوافية للعين ولتفادي هذه المرحلة من التخدير فان الثايوبنتال يجب ان يعطى وريديا قبل التخدير الاستنشاقي .

- **المرحلة الثالثة : مرحلة التخدير الجراحي surgical anesthesia**

وفي هذه المرحلة تنفذ العمليات الجراحية وبناءا على تقسيم كوديل فان هذه المرحلة تقسم الى 4 مستويات من عمق التخدير . حركة العينين تتوقف تدريجيا والبؤبؤ يتضيق اولا ثم يتوسع تدريجيا وتخمد منعكسات جفن العين والقرنية والبؤبؤ ، يتوقف منعكس البلع والقيء وترتخى العضلات الهيكلية ، التنفس بداية يكون عميق ومنتظم ثم يصبح سطحي ، وهذه المرحلة يصاحبها تقدم متواصل في تثبيط الجهاز الشبكي الصاعد scending reticular system .

- **المرحلة الرابعة : الشلل النخاعي medullary paralysis**

في هذه المرحلة يصبح الموت وشيكا ،البؤبؤ يصل اقصى توسعه ، التنفس يتوقف ،وهذه المرحلة هي مرحلة فرط جرعة التخدير التي من الممكن عكسها اذا اوقف اعطاء المخدر وعولج المريض بالتنفس الاصطناعي ، وتحدث نتيجة شلل مركز التنفس وشلل المركز الوعائي الحركي في النخاع المستطيل وقد يعقبها الموت .

مراحل عملية التخدير

ان عملية التخدير تقسم الى ثلاث مراحل هي احداث التخدير induction، ادامة التخدير maintenance والافاقة recovery .

- **احداث التخدير** : هو الفترة من بداية اعطاء المخدر الى حصول التخدير الجراحي ومن الضروري عند الاحداث ان نتفادى مرحلة الهيجان (المرحلة الثانية) من التخدير التي قد تلاحظ عند اعطاء بعض المخدرات خصوصا القديمة ، لذا فان التخدير العام غالبا مايحدث باعطاء المخدرات الوريدية مثل الثايوبنتال الذي يحدث فقدان الوعي خلال 15 ثانية من الحقن وفي هذا الوقت من الممكن اعطاء مخدر وريدي او استنشاقي اخر للحصول على التخدير الجراحي المطلوب وربما ايضا اعطاء المرخيات العضلية مثل الفكيورونيم vecuronium او الاتراكيوريم atracurium والسكسنيل كولين succinylcholine وفي الاطفال قد تستخدم المخدرات الاستنشاقسة مثل هالوثين halothane او سيفوفلورين sevoflurane للاحداث (الاحداث الاستنشاقي inhalation induction)

- **ادامة التخدير** : هي الفترة التي يكون فيها المريض مخدر جراحيا بعد حقن مزيج المخدرات اللازم للوصول الى المرحلة الثالثة (مرحلة التخدير الجراحي) في هذه المرحلة يجب ان تتابع الوظائف الحيوية للمريض واستجابتة لمختلف المنعكسات طيلة فترة الجراحة مع الحفاظ على التوازن بين عمق التخدير المطلوب وكمية المخدر التي تحقن او تعطى استنشاقا خلال الجراحة . وغالبا مايدام التخدير باعطاء المخدرات الاستنشاقية لان معها تتوفر سيطرة جيدة على عمق التخدير وغالبا ماتعطى الافيونات مثل فنتانيل fentanyl مع المخدرات الاستنشاقية لان الاخيرة ليس لها فعلا تسكينيا جيدا

- **الافاقة من التخدير** : وهي استعادة الوعي بعد التخدير اي سحب المريض من تاثير المخدرات وهي عملية معكوسة للاحداث لان في هذه الفترة - التي غالبا لا يدخلها المريض بسبب ايض الدواء بل بسبب اعادة توزيعه redistribution من الجهاز العصبي الى الجسم - يجب ان تستمر مراقبة المريض حتى عودته الى الوظائف الفسلجية الطبيعية .

انواع المخدرات العامة Type of general anesthesia

المخدرات الوريدية intravenons anesthesia

تستخدم المخدرات الوريدية للاحداث السريع للتخدير ومن ثم يدام التخدير باحد المخدرات الاستنشاقية وتتضمن المخدرات الوريدية : الباربجيريت (مثل الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital) ومركبات البنزوديازبين (مثل ميدازولام medazolam وديازيبام diazepam) والافيونات (مثل المورفين morphine ، فنتانيل fentanyl ، رميفنتانيل remifentanil) والبروبوفول propofol والكيتامين ketamine ومخدرات اخرى مثل الدروبريدول و دكسيديتومدين dexedetomidine .

1- الباربجيريت Barbiturates

وتستخدم غالبا الباربجريت قصيرة الفعل لاحدات التخدير وان اشيع الادوية استخداما من هذه المجموعة هو الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital .

- ثايوبنتال thiopental

هو مسحوق اصفر باهت ذائب بسرعة في الوسط القلوي غالبا مايحضر كمحلول مائي 5ر2 % في PH 5ر10 وهو حامض ضعيف . ينتشر عند حقنه وريديا بسرعة بسبب ذائبيته العالية في الدهون فيدخل الجهاز العصبي سريعا ويحدث فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية ومن ثم فان انتهاء فعله يحصل نتيجة اعادة توزيعه فيعود من الانسجة الغنية بالاوعية الدموية مثل الدماغ الى الانسجة الاخرى كالعضلات الهيكلية واخيرا الانسجة الشحمية .

ثايوبنتال صوديوم

والثايوبنتال يتأيض في الكبد بواسطة الاكسدة المعتمدة على السايتوكروم بـ 450 حيث يحصل اكسدة للسلسله الجانبية واحيانا ازالة المثيل من ذرة الكاربون (5) وان عملية الايض هذه اقل سرعة من اعادة التوزيع ولذلك فان الثايوبنتال لايعطى كمخدر بمفرده الا في العمليات القصيرة التي لا تحتاج اعادة حقنه كما لا يستخدم لادامة التخدير ، وعموما فان الافاقة من جرعة الثايوبنتال تحصل بعد 15 دقيقة نتيجة انتشار الدواء من الدماغ الى الجسم التي تجعل تركيزه في الدماغ اقل من التركيز المطلوب للتخدير . ان مركبات الباربجيوريت ليس لها تأثير مسكن ولذلك قد تعطى معها المسكنات في حال الحاجة اليها كما ان مركبات الباربجيوريت لا تملك فعلا مرخي للعضل قويا . الثايوبنتال يعبر المشيمة ويصل ذروة التركيز في الجنين خلال 3 دقائق ، وللثايونتال تاثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي ، انه يثبط تقلص العضلة القلبية ويرخي العضل الاملس في الاوعية الدموية ولكن ربما يحدث انخفاضا في الضغط وانخفاض حجم الدورة الدموية والصدمة في بعض الحالات . الباربجيوريت مثبطه للجهاز التنفسي وربما في الجرعة الاعتيادية تحدث بهر التنفس apnea وسعال وتقلص جدار الصدر . كما ان الباريجيوريت تقلل معدل الايض ومعدل جريان الدم في الدماغ ويكون هذا ذو فائدة في الاقلال من الضغط داخل القحف ويكون ذو جدوى علاجية في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف كعلاج سريع . يستخدم الثايوبنتال بجرعة 3-5 ملغم/كغم من وزن الجسم في الانسان البالغ

ويجب ان تقلل الجرعة عند انخفاض حجم الدورة الدموية hypovolemia او الصدمة او الربو في الاعمار الكبيرة .

ميثوهكسيستال Methohexital

وهو من الباريجيوريت الاقصر فعلا من الثايوبنتال ولكنه اقوى فعلا منه بثلاثة اضعاف ويعطى بجرعة 1 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد وله نفس الخصائص الدوائية للثايوبنتال

ميثوهكسيستال

2- البنزودبازبينات Benzodiazepines

البنزودبازبينات تستخدم مع المخدرات لتنويم المريض وان الميدازولام midozolam والديازيبام diazepam واللورازيبام lorazepam اشيع افراد هذه المجموعة استخداما لهذا الغرض . ان مركبات البنزوديازبينات تحدث التنويم وفقدان الذاكرة amnesia ، الميدازولام ذائب في الماء وان حقنه لا يحدث التخريش irritntion على عكس الديازيبام واللوازيبام كما ان الميدازولام يصبح ذائبا في الدهون عند دخوله الى الحامضية الفسيولوجية في الجسم ويعبر حاجز الدماغ بسرعة . وهو اسرع فعلا من الديازيبام واالورازيبام ويستخدم قبل إحداث التخدير وعموما مقارنة بالباريجيوريت فان البنزوديازبينات ابطأ في تاثيرها على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية منها تؤدي الى اطالة فترة الافاقة التي من الممكن عكس فعلها وتسريع الافاقة باستخدام فلومازنيل flumazenil الدواء المضاد لفعل مركبات البنزودبازبينات

غير ان فعاليته في عكس الاثباط التنفسي المحدث بالبنزودبازبينات قليلة كما ان فترة فعله قليلة اقل من 90 دقيقة مما يتطلب اعادة حقنه لعكس فعل البنزوديازبينات طويلة المفعول .

ميدازولام ديازيبام لورازيبام

3- المسكنات الافيونيه opioid analgesics

بسبب خصائصها المسكنة مركزيا فان الافيونات تستخدم مع المخدرات فمثلا ان جرع عالية من الافيونات تستخدم للحصول على التخدير العام خصوصا في الجراحات القلبية والجراحات الكبرى الاخرى حيث يحقن المورفين morphine بجرعة 1-3 ملغم/كغم من وزن الجسم او فنتانيل fentanyl - الدواء العالي الذوبان في الدهون بجرعة 100-150 مايكروغرام /كغم دون ان يكون لهما تأثير سلبي على وظيفة الجهاز القلبي الوعائي ، كما ويستخدم سفنتانيل sufentanil والفنتانيل alfentanil ورميفنتانيل remifentanil بدائلا عن المورفين والفنتانيل .

وعموما فان الافيونات لا تؤدي الى فقدان الذاكرة بشكل جيد وربما يسببون انخفاضا في الضغط واثباطا تنفسيا وتصلبا عضليا خصوصا جدار الصدر مما يعيق التنفس الصناعي ، كما يحدثون القيء بعد التخدير، ومن الممكن عكس تلك الافعال بالنالوكزون Naloxon ، تتفاوت الافيونات في ذوبانيتها في الدهون وفعالية افرادها حيث ان الفنتانيل ورميفنتانيل اكثر سرعة في احداث الفعل ويستخدمان لاحداث التخدير ، وفضلا من ان هذه الادوية تحقن وريديا فمن الممكن ان تحقن epidural وشوكيا spinal لاحداث تسكينا جيدا بعد الجراحة .

فنتانيل　　　　　　　　　　　　　الفنتانيل

سفنتانيل　　　　　　　　　　　　　رميفنتانيل

كيتامين ketamine

وهو اريل سايكلوهكسيل أمين aryicyclohexylamine يرتبط كيمياويا بالفنسايكلدين phencyclidine ، يحدث الكيتامين حالة تشبه الغشية transe-like state او مايسمى بالتخدير الانفصالي dissaciative ويتميز بالنوم وتوقف الحركة وفقدان الذاكرة والتسكين مع فقدان الوعي ، آلية عمل الكيتامين ربما تتضمن غلقه لتأثيرات ناقل حامض الكلوتاميك glutamic acid على الغشاء من خلال مستقبل NMDA (N-methyl-D-aspartate) .

الكيتامين يسبب تحفيز الجهاز العصبي الودي محفزا القلب ورافعا لضغط الدم والنتاج القلبي وهذه الخاصية ذات فائدة عند استخدام الكيتامين في تخدير المرضى ذوي الضغط المنخفض او قلة حجم الدورة الدموية او الصدمة القلبية ومرضى الربو . لكن نفس هذه الخصائص تبعد الكيتامين عند الاستخدام في مرضى الضغط العالي وبعض المشاكل القلبية او لدى مرضى ارتفاع الضغط القحفي intracranial pressure ، الكيتامين من الادوية المحبة للدهون

ويدخل الجهاز العصبي سريعا لكنه مثل مركبات الباريجيوريت يعاد توزيعه redistribution من الجهاز العصبي المركزي الى الجسم بشكل سريع ايضا .

الكيتامين

يتأيض الكيتامين في الكبد وتطرح منه كمية قليلة غير مؤيضة في البول ، الكيتامين يستخدم في الاطفال و البالغين للعمليات الجراحية القصيرة ومما يحد من استخدامه انه يزيد الجريان الدموي الدماغي ويحدث هلوسة بعد التخدير (كوابيس) خصوصا في البالغين .

يعطى الكيتامين بجرعة 1-2 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد ،و للحصول على مفعول اطول عن طريق العضل 5-10 ملغم/كغم ، و هو مسكن قوي .

بروبوفول propofol

وهو مركب 2،6 د س ايزوبروبيل فينول 2,6-disisopropylphenol يشابه في سرعة فعله الباربجيوريت قصيرة المفعول ، له تأثير منوم – مخدر يحصل خلال 40 ثانية من الحقن ويستخدم لاحداث او ادامة التخدير وبالرغم من كونه مثبط للجهاز العصبي المركزي لكنه احيانا يتزامن مع ظاهرة تهيج تتضمن تقلص العضلات وحركات ذاتية وشهقة hiccups وهو يقلل ضغط الدم دون ان يؤثر على العضلة القلبية ويقلل الضغط داخل القحف وقد اصبح بديلا مفضلا للباريجيوريت كونه يحدث حالة النشوه euphoria ولا يحدث الغثيان والقيء بعد التخدير لان له مفعول مضاد للقيء وله فعل اثباطي على جهود الفعل الجسمية – الحسية somato sensory اقل من المخدرات الاستنشاقية .

بروبوفول

البروبوفول له تأثير تراكمي وربما تتأخر افاقة المريض عند الاعطاء المطول للدواء . ولكن بسبب محاسن الدواء اصبح اكثر شعبية في الاستخدام في التخدير خصوصا في العيادات الجراحية اليومية day surgery outpatient procedure كما ان الدواء جيد في احداث التنويم في العناية المركزية . لكن استخدامه في الاطفال في وحدات العناية ربما يسبب حماض acidosis خصوصا لدى المصابين باخماج الجهاز التنفسي .

عمر النصف بعد الحقن الوريدي للبروبوفول هو 2-8 دقائق وعمر نصف التصفيه elimination half-life 3-6 دقيقة ، الدواء يتأيض في الكبد اسرع من الثايوبنتال بعشرة مرات ويطرح كمقترنات كلوكورونيدية او سلفاتية في البول مع اقل من 1% من الدواء غير المتأيض . ان تأثير البروبوفول على الجهاز التنفسي مشابهة للثايوبنتال غير انه يخفض ضغط الدم خلال الاحداث ربما بسبب خفضه للمقاومة المحيطية للاوعية الدموية ، وربما يحدث بهر في التنفس وارتعاش عضلي مع ألم في منطقة الحقن .

ايتومديت Etomidate

وهو اميدازول مضافا له كاربوكسيل carboxylated imidazole يستخدم لاحداث التخدير وهو منوم خالي من التأثير المسكن، احداثه لفقدان الوعي والتخدير سريع ، وهو قصير الفعل ويستخدم خصوصا في المرضى الذين يعانون من امراض الشريان التاجي وقصور وظائف الجهاز القلبي الوعائي ويمتاز ان تأثيراته الجانبية على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي

قليلة فلا تتغير سرعة القلب ولا يحدث بهر في التنفس apnea . غير انه لا يمتلك تأثيرا مسكنا وربما يعطي معه المورفين للاقلال من الاستجابة القلبية خلال ادخال انبوب القصبة الهوائية ولاقلال حركات العضلات الذاتية .

ايتومديت

بعد حقن الايتومديت فانه يتوزع سريعا واعادة التوزيع هي المسؤولة عن حصول الافاقة خلال اقل من 5 دقائق . يتأيض الايتومديت في الكبد والبلازما وتطرح فقط 2% من الدواء غير مؤيضة وقد يعقب استخدام الايتومديت ألم الوريد اثر الحقن وحركات عضلية كما ان الايتومديت يثبط 11- بيتا هايدروكسليز مؤديا الى اقلال الكورتزون والالدستيرون في البلازما وربما يكون لذلك عواقب كبيرة عند الاعطاء المطول prolonged infusion للدواء .

انوفار innovar

انوفار هو اسم تجاري لخليط من المسكن المركزي فنتانيل fentanyl والدواء المطمئن tranquilizer دروبريدول droperidol ، كل مليمتر من الدواء يحتوي على 0ر05 ملغم فنتانيل و 2و5 ملغم دروبريدول . ويستخدم الدواء غالبا ساندا للتخدير باوكسيد النايتروجين nitrons oxide ، للمزيج فترة فعل قصيرة ويستخدم كمخدر مسكن خلال التخدير ومعروف

ان فنتانيل يستخدم الان بمفرده في عمليات القلب المفتوح لقلة تأثيره على الوظائف القلبية الوعائية . على اي حال يستخدم الانوفار عن طريق العضل ايضا قبل التخدير في بعض المرضى وسجلت بعض حالات اعراض مشابهة للباركنسون مع اعطاء هذا المستحضر والتي تعود الى الدروبريدول بل هي عرض جانبي مع اغلب مضادات الذهان .

فنتانيل

المخدرات الطيارة Volatile anesthetics

وبالرغم ان الداي اثيل اثير diethyl ether لا يستخدم اليوم في التخدير ولكنه استخدم في الماضي بشكل واسع ولا يمكن ان نتكلم عن المخدرات تاريخيا الا ونذكر الداي أثيل اثير المخدر الذي كان يعطي تخديرا قويا مع الحفاظ على التنفس وضغط الدم نتيجة تحفيزه لافراز امينات الكتيكول على اي حال ان نفس التأثير قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان مادة الداي اثيل اثير هي مادة متفجرة .

تستخدم اليوم العديد من المخدرات الطيارة ومنها :

هالوثين Halothane

الهالوثين هو سائل طيار ادخل في الاستخدام كمخدر في نهاية الخمسينات وهو ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر ولا يشتعل ، درجة غليانه 2ر50° م ، وفي تركيز حتى 4 حجم%

يستخدم لاحداث التخدير وفي تركيز 0ر5 -2 حجم% لادامة التخدير ، 20% من الجرعة المستنشقة تؤيض والمتبقي يطرح عن طريق المسلك التنفسي .

الهالوثين مخدر قوي ، التركيز الحويصلي الادنى (MAC) 0ر76حجم% له تأثير مسكن قليل وربما يحتاج لاضافة مسكنات معه عند الحاجة للتسكين .

هالوثين

بخار الهالوثين لا يخرش ظهارة الجهاز التنفسي ولا يزيد افرازات المسلك التنفسي ويثبط التبادل الغازي ، ويزيد معدل التنفس ولكن يقلل السعة الرئوية وكذلك الاستجابة التنفسية لارتفاع ثاني اوكسيد الكاربون

الهالوثين يسبب اثباط تقلص عضلة القلب اثباطا مرتبطا بالجرعة ، كما يرخي العضل الاملس للاوعية الدموية مؤديا الى انخفاض ضغط الدم ، لكنه يزيد من حساسية القلب لأمينات الكاتيكول ، لذا فان اعطاء ادوية امينات الكتيكول معه قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان الهالوتين يرخي العضل الاملس الرحمي وربما يؤدي ذلك الى النزف الرحمي في عمليات النسائية مثل العملية القيصرية كما انه يثبط تقلص المسلك الهضمي ، غير ان الهالوثين لا يرخي العضلات الهيكلية لكنه ينشط فعل الادوية الغالقة للوصلة العصبية – العضلية اي ان جرعة اقل من المرخيات للعضلات الهيكلية ستكون كافية مع الهالوثين للحصول على الارتخاء العضلي . بسبب خصائص الهالوثين فان من الشائع ان يعطى مع اوكسيد النايتروجين ،وربما يستخدم وحده مع الاوكسجين . يسجل على الهالوثين انه احدث التهاب وتلف الكبد في بعض الحالات وحصل ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia في حالات اخرى .

اينوفلورين Enflurane

وهو من المخدرات السائلة الطيارة ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر درجة غليانه 5و56 ْ م اقل فعالية من الهالوثين لكنه اسرع منه في احداث التخدير مع الاوكسجين ، التركيز الذي يستخدم في احداث التخدير 3-5 حجم % وللادامة 1-3 حجم% في مزيج اوكسجين – اوكسيد النايتروجين ، 2-4 %من الدواء تؤيض فقط . يحدث الاينوفلورين اثباط تقلص العضلة القلبية بما يوازي فعل الهالوثين ولكن بسبب الرابطة الايثرية في المركب فانه لا يحفز العضلة القلبية لأمينات الكاتيكول كما ان هذه الرابطة اعطته خصائص مرخية للعضل الهيكلي ، سجل عليه انه احدث حالات مفردة من التلف الكبدي ولكن بنسبة اقل من حدوثها مع الهالوثين ، كما انه يهيج الجهاز العصبي المركزي خصوصا مع انخفاض تركيز Co_2 في الدم .

F F F
F O F
Cl

اينوفلورين

ايزوفلورين Isoflurane

وهو نظير للاينوفلورين لكنه يختلف عن الاينوفلورين بعدة اختلافات منها ان اقل من 1% من الكمية الممتصة تؤيض فقط مما يجعله اقل سمية على الاحشاء تلك السمية الناتجة عن تحرر ايونات الفلوريد كما ان من محاسنه انه عموما يحافظ على النتاج القلبي cardic output باقلاله المرتجع الدموي الوريدي كما ان من محاسنه في الجراحة العصبية انه لا يرفع الضغط داخل القحف غير ان تأثيره المقلل لقوة التقلص القلبي فضلا عن خفض المقاومة الوعائية المحيطية يؤدي الى زيادة سرعة القلب مما ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار في مرضى الشريان التاجي .

ايزوفلورين

دسفلورين desflurane

ان سرعة احداث الدسفلورين للتخدير جعله شائع الاستخدام في عيادات الجراحة اليومية للمرضى غير الراقدين انه مخرش للمسلك التنفسي ويسبب تشنج الحنجرة والسعال وزيادة افراز المسلك الهضمي . النسبة التي تؤيض من الدواء قليلة لذا فان سميته الحشوية قليلة وغالبا لا يستخدم الدواء للجراحات التي تحتاج ادامة مطولة للتخدير ، للدواء ضغط بخاري عالي ويحتاج الى تقنيات غير اعتيادية في اجهزة التخدير لاستخدامه .

دسفلورين

سيفوفلورين sevoflurane

يمتاز الدواء بان ذوبانية في الدم solubility in blood قليلة لذا فانه يطرح سريعا والافاقة منه سريعة ، يؤيض في الكبد وله سمية كبدية ، غير مخرش للمسلك التنفسية ، ولسرعة طرحه فانه يستخدم لاحداث التخدير في الاطفال .

F_3C O F

CF_3

سيفوفلورين

المخدرات الغازية anesthetic gases

اوكسيد النايتروجين Nitrous Oxide

اوكسيد النايتروجين (الغاز المضحك) No_2 هو غاز عديم اللون غير مخرش غير مشتعل يغلي في -89˚ م وهو مسكن قوي وان تركيز 50 % منه في الهواء المستنشق يعادل 10 ملغم مورفين بالعضل . وهو مخدر ضعيف ، التركيز الحويصلي الادنى MAC لاوكسيد النايتروجين حوالي 100% لذلك لا يستخدم كمخدر بمفرده لاحداث التخدير العام . ويستخدم مع الهالوثين او المخدرات الوريدية او الافيونات المخدرة بتركيز يصل الى 70% في خليط اوكسجين – اوكسيد النايتروجين ، ويعطى بتركيز 30% مع الاوكسجين كمسكن، لكنه لا يحدث ارتخاء العضلات الهيكلية وليس له تأثير كبير على الجهاز التنفسي لكنه يؤازر الفعل التثبيطي للثايوبنتال والافيونات على الجهاز التنفسي وله تأثير اثباطي قليل على الجهاز القلبي الوعائي او على جريان الدم في الجملة العصبية وهو الاقل سمية على الكبد بين المخدرات الاستنشاقية .

غالقات الوصلة العصبية - العضلية والمرخيات العضلية

Neuromuscular blockers and muscle relaxants

ان غالقات الوصلة العصبية - العضلية هي الادوية التي تعمل على المستقبلات النيكوتينية في الاشتباك العصبي - العضلي . وكان من اوائل الادوية المدروسة في هذا الجانب هو التيوبوكورارين المسمى الكوراي الذي يستخلص من جذور نبات

الكوراري Chondodendrom tomentosum الذي استخدم كسم لرؤوس الاسهم في امريكا الجنوبية ، لوحظ ان هذه المادة تمنع استجابة العضلات الهيكلية المرافقة للتحفيز العصبي .

وعموما تصنف المرخيات العضلية الى قسمين

1- المرخيات العضلية المحيطية peripheral muscle relaxants

2- **المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants**

المرخيات العضلية المحيطية : وتقسم الى نوعين

أ- **المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب non-depolarizing drugs :**

وهي ادوية تغلق الوصلة العصبية العضلية او هي ادوية مانعة للاستقطاب وتضم هذه المجموعة مركب د - تيوبوكورارين D- tubocurarine ، كالمين gallamine ، بانكرونيوم pancoronium ، اتراكوريوم atracurium ، ميفاكوريوم mevacurium ، بيبيكوريوم bepicurium ، روكوريوم rocurium ، و فيكورونيوم vicuronium .

كالمين **تيوبوكورارين**

اتراكوريوم   بانكرونيوم

فيكورونيوم

آلية عمل مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب

ان الاستيل كولين يتحرر من المحور العصبي الى الاشتباك العصبي- العضلي بشكل ذاتي او عند وصول النبضات العصبية nerve impulses ، ان الاستيل كولين يحفز المستقبلات الموجودة في الصفيحة النهائية end plate لليف العضلي ليحدث جهد فعل الصفيحة end plate potential حيث ان ارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية في غشاء الخلية العضلية يؤدي الى انفتاح أقنية الصوديوم ، وان ذلك يؤدي الى ازالة استقطاب الليف العضلي depolarization ودخول الليف العضلي في جهد الفعل وبالتالي تقلص الليف العضلي . وبذا فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تؤدي الى منع هذا الفعل بالتضادد التنافسي مع الاستيل كولين ، وابقاء العضلة في حالة ارتخاء او شلل . اي ان هذه الادوية ليس لها تأثير على تصنيع او تحرر الاستيل كولين ولكن تمنعه من الارتباط بالمستقبلات النيكوتينية .

جدول رقم 7: بعض خصائص المرخيات العضليه غير المزيله للاستقطاب

الادوية	الجرعة المطلوبة لادخال انبوبة القصبة الهوائية ملغم/كغم	المستحضرات ملغم /مل	مدة الفعل / دقيقة	مدى تحريرها للهستامين	مدى غلقها للعصب التائه وتأثيرها على القلب	مدى استطالة فعلها مع خلل الوظيفة الكلوية
تيوبوكراري **Tubocurarine**	5و0-6و0	3	100-80	++		+
بنكورونيوم **Pancuronium**	08و0-1و0	1و2	100-80		+	+
كالامين **Gallamine**	4-3	20	100-80		++	++
اتراكوريوم **Atracurium**	4و0-5و0	10	40-30	-+		
فكيورونيوم **Vecuronium**	1و0-12و0	1و2	50-40			

وعموما فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تحدث الشلل العضلي خلال 2-5 دقائق بعد الاعطاء الوريدي ويلاحظ ان التيوبوكرارين والبنكورونيوم والكالمين تتمتع بفعل طويل 80-100 دقيقة ، على أي حال ان فترة فعل هذه الادوية متفاوتة كثيرا من مريض لاخر ، ولكن عموما لزيادة فترة فعلها تعطى جرع ساندة (1/8) - (1/2) الجرعة الابتدائية ،على اي حال ان تراكم الدواء بعد الجرع الساندة يعد مشكلة بالنسبة للاتراكوريم والفيكورونيوم الذين لهما فترة قصيرة 30-50 دقيقة ، وان من محاسن هذه الادوية ان مثبطات انزيم الكولين استريز تعد مضادات جيدة لعكس فعلها ، بعض خصائص المرخيات العضليه غير المزيله للاستقطاب (جدول رقم 7) . ان بعض المخدرات العامة مثل الهالوثين الاينوفلورين والايزوفلورين لها تأثير مرخي للعضلات الهيكلية لذا فانها تزيد من الفعل المرخي للعضل الاملس للمرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب ، كما ان المضادات الحيوية من نوع الامينوكلايكوسايد والبولي مكسين والكولستين واللنكوسين ، والكواندين واملاح المغنسيوم ايضا تزيد من الفعل المرخي للعضل

للمرخيات غير المزيلة للاستقطاب لان هذه الادوية تتداخل مع النقل العصبي في الوصلة العصبية العضلية ، كما ان مريض الوهن العضلي او المصاب بالحماض acidosis يكونوا حساسيين للمرخيات العضلية ، ويجب الأخذ بنظر الاعتبار ان المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب طويلة الفعل تطرح في البول ويجب ان تعطى بحذر في مريض الصدمة shock او الذي يعاني من خلل الوظائف الكبدية او الكلوية كما ان التيوبوكرارين يطرح جزئيا في الصفراء ويجب اخذ الحذر عند اعطاءه للذين يعانون من امراض الكبد .

ان الاعراض الجانبية التي ترافق المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب تتضمن البهر apnea ، التشنج القصبي bronchospasm ، انخفاض الضغط وتسارع القلب ، وان المرخيات العضلية التي تحرر الهستامين يجب تحاشيها في مرضى الربو او الذين لديهم تفاعلات تأقية anaphylactic ، وعند اعطاء هذه الادويه مع المسكنات فيجب الاخذ بنظر الاعتبار ان الفنتانيل مقارنة بالمورفين من المسكنات التي لا تحرر الهستامين ويفضل اعطاءه مع المرخيات العضلية المحررة للهستامين .

د- تيوبوكورارين d-tubocurarine

وهو النموذج الاقدم من المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب حيث كان يعرف باستخدامه كسم لرؤوس السهام للهنود الحمر في امريكا الجنوبية south American arrow poison وقد استخلص كقلويد نقي عام 1940 من نبات الكوراري Chondromentum tomentosum ، ان هذا القلويد غير فعال عن طريق الفم ويعطى وريديا بجرعة 3ر0 ملغم /كغم ، ينتشر بشكل واسع في انسجة الجسم ويتركز في الوصلات العصبية العضلية ، لا يدخل الجهاز العصبي المركزي ولا يعبر المشيمة ، وحوالي ثلث الجرعة تطرح في البول خلال ساعات ، ان فعله المرخي للعضل يبدأ بعد 4-6 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة .

يحدث الدواء شلل يبدأ بعضلات الوجه ثم الاطراف واخيرا العضلات التنفسية ولا تتأثر عضلة القلب والعضلات الملساء ولكن الجرع العالية تغلق العقد العصبية الذاتية autonomic ganglia ، ان د- تيوبوكورارين يحرر الهستامين ويخفض ضغط الدم وقتيا وهذا الخفض يعتمد على سرعة او بطئ الحقن الوريدي . كما ان الدواء ليس له تأثير مسكن ولا يؤثر على الوعي . غير ان الجرعة الفعالة لارخاء العضل الهيكلي تؤثر على العضلات التنفسية ولذا يصبح من الضرورة اجراء التنفس الصناعي ، ان اعطاءه مع بعض الادوية التي لها فعل مرخي للعضل مثل بعض المخدرات العامه وبعض المضادات الحيوية مثل الامينوكلوكوسايد يتطلب خفض جرعة د-تيبوكورارين عند اعطائهما معا .

كالامين gallamine triethiodide

وهو من المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب المصنعة ، يحدث فعله المرخي للعضل خلال 15 دقيقة ومدة تأثيره قد تصل الى 30 دقيقة ، لا يحرر الهستامين ولا يحدث هبوطاً في الضغط غير انه يسرع القلب لتأثيره الحال للعصب التائه vagolytic ، له فعل مشابه للاتروبين على المستقبلات المسكرينية القلبية ويحدث تسارع القلب الذي يعد مشكلة لبعض المرضى غير انه ربما يستفاد من هذا التأثير في بعض المرضى لمعالجة بطئ القلب bradycardia الحاصل نتيجة اعطاء الفنتانيل او غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية .

بنكرونيوم pancuronium bromide

ويختلف عن التيوبوكورارين بانه اكثر فعالية منه بل هو 5 مرات اكثر فعالية من التيوبوكورارين كما ان له فعلا اسرع ولا يحرر الهستامين ولا يغلق عقد الجهاز العصبي الذاتي

، وفي اغلب المرضى لا يؤثر على الجهاز القلبي الوعائي ، غير انه ربما يزيد سرعة القلب حوالي 20 % من الدواء تؤيض في الكبد بالتحلل المائي للرابط الاستري ، ويجب اخذ الحذر عند إعطائه في الشيوخ الذين يعانون من اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية ، يبدأ تأثيره خلال 4 دقائق ويعطى بجرعة 1و0 ملغم / كغم من وزن الجسم حيث يبتدا بجرعة 4-6 ملغم في الوريد وتزاد 2 ملغم اذا اقتضت الضرورة ذلك .

اتراكوريوم atracurium besylate

مرخي عضلي ذو فعل متوسط الطول مع تأثير قليل على نشاط العصب التائه وتأثير قليل على تحرر الهستامين ، يؤيض الدواء سريعا بالتحلل المائي او بالأيض اللانزيمي المسمى Hofmann elimination ،يستخدم هذا الدواء بأمان في مرضى الخلل الكلوي او الكبدي ، يبدأ فعل الدواء خلال 2-4 دقائق من حقنه ومدة تأثيره 30-40 دقيقة.

ومن مرخيات العضلات الهيكلية الاخرى : ميفاكوريوم mevacurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة فعله 12-30 دقيقة ، وبيبيكوريوم bepicurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة و روكوريوم rocurium ويعطي تأثيره خلال 1-2 دقيقة ومدة تأثيره 30-40 دقيقة ، و فيكارونيوم vicaronium ويعطي تأثيره خلال 2-3 دقائق ومدة تأثيره 40-50 دقيقة

ب -المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب depolarizing muscle relaxant

وهذه الادوية هي مضادات غير تنافسية على مستقبل النيكوتين وتؤدي فعلها من خلال اضعاف حساسيتها desensitizing مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية . ان فعلها مشابه

لفعل زيادة الاستيل كولين في التشابك العصبي العضلي انها بداية تحفز الصفيحة النهائية end-plate وتصبح مستقطبة وتتقلص العضلة ومن ثم تبقى الصفيحة النهائية مستقطبة (لمدة 2-3 دقائق) وترتخي العضلة ، وفي الدقائق اللاحقة فان الصفيحة النهائية يعاد استقطابها ، لكن العضلة تبقى مرتخية والصفيحة النهائية لا تستجيب للاستيل كولين . وهذه الادوية لا تعتبر مثبطات انزيم الكولين استريز مثل النيوستكمين والفيزوستكمين مضادا (درياقا) لها ذلك لان اعطاءه يؤدي الى زيادة في الارتخاء العضلي .

وان اهم افراد هذه المجموعه هو سكساميثونيوم او سكسينيل كولين :

- سكساميثونيوم (suxamethonium) او سكسينيل كولين succinylcholine

عند حقن سكسنيل كولين في الوريد بجرعة 40-100 ملغم فان له تأثيرمزيلا للاستقطاب يترافق مع رجفان واهتزاز عضلي بعد 1-2 دقيقة من الحقن يعقبه الشلل او الارتخاء العضلي ، يستخدم الدواء في بداية التخدير لارخاء عضلات العنق والحنجرة والبلعوم لادخال انبوب القصبة الهوائية (الرغامي) ، كما انه يعطى لاحداث ارتخاء عضلي عند العلاج بالصدمة الاختلاجية الكهربائية electro convulsive shock لبعض انواع الذهان او الكآبة . يتحلل السكسنيل كولين تحللا مائيا بواسطة انزيم الكولين استريز الكاذب في البلازما ، لا يعبر حاجز الدم – الماغ او المشيمة ولا يحرر الهستامين . انه سريع الفعل وقصير مدة الفعل . الجرعة الدوائية 0و5-0و1 ملغم /كغم من وزن المريض حيث يبتدأ بجرعة 30-40 ملغم حقناً بالوريد يكرر 0و5 - 3 ملغم / دقيقة حتى يحصل الارتخاء المطلوب .

سكساميثونيوم (او سكسينيل كولين)

يؤثر الدواء على التنفس لانه يحدث شلل العضلات التنفسية ، وله تأثير مثبط لعضلة القلب وربما يحدث لا نظامية القلب او غلقا او حصرا اذينيا بطينيا ويسبب انخفاض الضغط ، يسبب آلاما عضلية بعد انتهاء الجراحة ويسبب متلازمة الحرارة الخبيثة malignant hyperthermia syndrome ، في حالة اعطائه مع الهالوثان ، يفضل عدم استخدامه لدى مرضى الكلوكوما (الزرق) ومرضى القصور الكبدي .

المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

بعض الادوية تحدث الارتخاء العضلي من خلال عملها على المراكز العليا او الحبل الشوكي ، لقد تم الحديث عن مركبات البنزوديازبينات كمرخيات للعضل الهيكلي تعمل مركزيا في الفصل الخاص بها . وفي هذا الفصل يتم التحدث عن الادوية التي تعمل بشكل رئيسي كمرخيات عضلية . حيث تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع

1- الادوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي من خلال تثبيط المسائل العصبية الشوكية والمنعكسات متعددة المشابك polysynaptic

ومن هذه الادوية :

مفينزين mephenesine

كاريسوبرودول carisoprodole

تيزانيدين tizanidine

ميثوكاربامول methocarbamole

كلورزوكسازن chlorzoxazone

كلورميزانون chlormezanone

مفينزين كاريسوبرودول تيزانيدين

ميثوكاربامول كلورزوكسازن كلورميزانون

2-الادوية المؤثرة بالتثبيط المباشر للالياف العضلية : دانترولين dantroline

دانترولين

3-الادوية المؤثرة بتثبيط المنعكسات الشوكية قبل الاشتباك : باكلوفين baclofen

باكلوفين

ميفينيزين mephenesin

يثبيط المنعكسات متعددة المشابك في الحبل الشوكي ويضادد التقلصات المستحثة بالستركنين ، مضاد لتشنج العضلات الهيكلية وله تأثير مخدر ضعيف ، يستخدم في معالجة التشنجات العضلية المرافقة لالام الرقبة والجذع وتشنجات العضلات في منطقة الركبة والكتفين والتشنجات العضلية المرافقة للالتهابات الروماتزمية وتشنجات العضلات المرافقة لالتهاب عرق النسا (العصب الوركي) ، يعطى بجرعة فمية 2-3 غرام ووريديا بمعدل 1-5و1 غم يبدأ تأثيره بعد 30-40 دقيقة . ربما يسبب هبوط الضغط وقلة الضخ القلبي .

كاريسوبرودول carisoprodole

مركب مصنع يثبط التركيب الشبكي الصاعد والمنعكسات الوحيدة والمتعددة المشابك ، يستخدم لعلاج الالام العضلية المصاحبة للالتهابات الرئوية ولالتهاب العصب الوركي (عرق النسا) او الالام الناجمة عن التواء الكاحل عند السير يعطى بجرعة 125-325 ملغم مرة الى ثلاث مرات يوميا .

تيزانيدين tizanidine

لقد لوحظ ان الادوية المحاكية لمستقبلات الفا الادرينالية α-agonists مثل مركبات الاميدازولين لها فعاليات عديدة على الجهاز العصبي المركزي ومن هذه الفعاليات قدرتها على منع التشنجات العضلية . ان التيزاندين هو من الادوية الشادة لمستقبلات الفا2 α2-agonist وقد اثبتت الدراسات انه يحدث تثبيطا ماقبل ومابعد الاشتباك في الحبل الشوكي وان الدراسات السريرية اظهرت ان له تأثيرا مهما في التشنجات العضلية بالمقارنة مع الديازيبام والباكلوفين والدانترولين . وقد استخدم لازالة الالام المرافقة للتشنج العضلي الحاد والمزمن ذو المنشأ الشوكي او الدماغي كما يستخدم في التشنج العضلي للتصلب المتعدد multiple seclerosis

والتشنجات العضلية المصاحبة لالتهاب المفاصل والعظام ، يمتص الدواء بشكل كامل من الامعاء ويعطى ذروة تركيزه بعد 1-2 ساعة ، نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 30% ويتأيض بنسبة 80% ويطرح معظمه على طريق الكلية ، نصف عمر الدواء 3-5 ساعات ويعطى بجرعة 2-4 ملغم ثلاث مرات يوميا ويفضل الابتداء بجرعة صغيرة تزاد تدريجيا . أعراضه الجانبية دوار وغثيان وضعف عضلي وتعب عام ونعاس ، ولانه يخفض الضغط ويحدث النعاس فيجب الحذر عند اعطائه مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ميثوكاربامول methocarbamole

مشابهه للمفينيزين ويستخدم بمفرده او مع الساليسيلات ، يعطى بجرعة 500-1500 ملغم محضر على شكل اقراص 500 و 750 ملغم .

كلوررزكسازون chlorzoxazone وكلورميزانون chlormezanome

لهما نفس خصائص المفينيزين يستخدمان بمفردهم او مع الباراسيتامول .

باكلوفين Baclofen

وهو بارا كلوروفنيل – كابا ، شاد لناقل الكابا يعطى عن طريق الفم يحدث الدواء ارتخاءا عضليا بعمله عمل مستقبلات $GABA_B$ ، ان تنشيطه لهذه المستقبلات يؤدي الى فرط الاستقطاب في الدماغ والحبل الشوكي ، فضلامن انه يثبط تحرر النواقل العصبية المحفزة ، كما لوحظ ان الباكلوفين يقلل الالم المصاحب للتشنج العضلي ربما عن طريق اثباطه تحرر المادة (ب) (substance p) ان للباكلوفين نفس فعالية الديازيبام في حل التشنج العضلي ، يمتص بشكل جيد وكامل عن طريق الفم وله نصف عمر 3-4 ساعات يبتدأ به بجرعة 15 ملغم مرتين يوميا تزاد حسب تحمل المريض الى 100 ملغم يوميا .

من اعراضه الجانبية : الدوار الذي يتحمله المريض عند الاستخدام الطويل للدواء ، التعب والانهاك واعياء وميل للنعاس وهبوط الضغط الدموي ويزداد عدد النوبات الصرعية لدى مرضى الصرع الذين يتعاطون الباكلوفين .

دانترولين dantrolene

وهو من مشتقات الهايدانتوين hydantoin يحدث الارتخاء العضلي من خلال التداخل مع ازدواجية التهيج – التقلص excitation-contraction coupling في الالياف العضلية ، ان الاستجابة التقلصية الطبيعية للعضلة تتضمن تحرر الكالسيوم من مكامنه في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية . والكالسيوم هو الايون الضروري لعملية التقلص واتصال الأكتين بالمايوسين . الدانترولين يتداخل مع آلية تحرر الكالسيوم من الشبكه الاندوبلازميه مانعا تقلص العضل الهيكلي وله تأثير طفيف على العضل الاملس والعضل القلبي . غالبا يعطى الدانترولين بجرعة 25 ملغم جرعة مفردة يوميا تزاد الى جرعة قصوى 100 ملغم على شكل اربع مرات يوميا ، تمتص فقط ثلث الجرعة الفمية وعمر نصف تصفية الدواء 8 ساعات وان التأثيرات الجانبية تتضمن الضعف العضلي العام والنعاس وربما يسبب التهاب الكبد .

ان الاستخدام الخاص لهذا الدواء هو استخدامه في ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia الذي ربما يحصل كعرض جانبي لاستخدام بعض المخدرات الطيارة وبعض مرخيات العضل مثل السكسنيل كولين . يعطى مريض ارتفاع الحرارة الخبيث دواء الدانترولين وريديا بجرعة 1 ملغم /كغم ويعاد حسب الضرورة لغاية جرعة قصوى لا تتعدى 10 ملغم / كغم .

المخدرات الموضعية local aresthetics

المخدرات الموضعية هي ادوية تستخدم لاحداث فقدان الاحساس الوقتي المعكوس في منطقة محددة من الجسم .

كان بداية استخدام المخدرات الموضعية عام 1884 عندما ادخل كولر Kaller استخدام الكوكايين cocaine كمخدر في جراحة العيون فيما ادخل اينبورن Einborn استخدام البروكايين procaine كمخدر موضعي عن طريق الحقن عام 1904 وبقي البروكايين يستخدم بشكل واسع حتى ظهور الليدوكايين lidocaine ثم ظهرت العديد من المخدرات الموضعية ومنها التتراكايين tetracain والبريلوكابين priloacain والببفيكابين bupivacain والمبيفيكايين mepivacaine واسترات واميدات اخرى .

تتداخل المخدرات الموضعية مع سرعة ازلة الاستقطاب rate of depolarization لجهد الفعل action potential لذا فان الخلية العصبية لا تستقطب بشكل كافي بعد تهييجها للدخول في جهد الفعل مما يوقف النقل العصبي للألم .

ان المخدرات الموضعية اما ان تكون استرات او أميدات تتكون من جزء أروماتي وسلسلة وسطية وجزء أميني . ان الجزء الأروماتي محب للدهون lipophilic واما الجزء الأميني فهو محب للماء hydrophilic .

ان الاسترات غالباً تؤيض في البلازما بواسطة خميرة الكولين استيريز الكاذبة pseudo cholinesterase اما الاميدات فتؤيض في الكبد .

تصنيف المخدرات الموضعية : تصنف المخدرات الموضعيه الى

1- استرات حامض البنزويك Esters of benzoic acid

كوكايين	Cocaine
تتراكايين	Tetracaine
بيبروكايين	piperocaine
هكسل كايين	Hexyl caine
بيوتاكيين	Butacaine

بيبروكايين تتراكايين كوكايين

بيوتاكيين هكسل كايين

2- استرات حامض الميتا – امينو بنزوك Esters of meta-amino benzoic acid

سايكلو ميثيكايين Cyclo methycaine

ميتا بيوتوكسي كايين Meta butoxycaine

ميتا بيوتوكسي كايين سايكلو ميثيكايين

3-استرات حامض البارامينوبنزويك Esters of para – amino benzoic acid

بروكايين Procaine

بيوتيثامين Butethamine

كلوروبروكايين Chloroprocaine

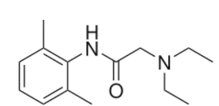
بروبروكايين Proprocaine

بروكايين **بيوتيثامين**

كلوروبروكايين **بروبروكايين**

4- الاميدات Amides

ليدوكايين	Lidocaine
ديبوكايين	Dibucaine
مبيفكايين	Mepvicane
بريلوكايين	Prilocaine
ببيراكايين	Bupiracaine



ليدوكايين **ديبوكايين** **مبيفكايين**

بريلوكايين **ببيراكايين**

آلية العمل والاستخدام

المخدرات الموضعية لا تغير جهد الراحة لغشاء الخلية العصبية resting membrane potential ولا تؤثر على عتبة الجهد threshold potential ولكنها تؤدي عملها من خلال تداخلها مع سرعة مرحلة ازالة الاستقطاب في جهد الفعل لهذا فان ازالة الاستقطاب لا يصل الى مرحلة حصول جهد الفعل . ويظهر ان المخدرات الموضعية تتنافس مع الكالسيوم في المكان الذي ينظم دخول الصوديوم في الخلية العصبية حيث يعتقد ان الكالسيوم يرتبط في الدهنيات الفسفورية phosphoripids في غشاء الخلية العصبية وقد وجد ترابطاً طردياً بين قوة التخدير الموضعي للمركب وقدرته على منع ارتباط الكالسيوم بالفوسفاتديل سيرين ومن جانب اخر فقد لوحظ ان زيادة تركيز الكالسيوم له القدرة على تقليل الغلق العصبي المحدث بالمخدرات الموضعية .

جدول رقم 8 : انواع الاعصاب واقطارها والسعه التوصيليه

انواع الليف العصبي	القطر	وجود غلاف مايليني	السعة التوصيلية conduction velocity
نوع A (الاعصاب الجسمية واغلب الاعصاب الحسية)	-20 مايكرومتر	+	لغاية 100 م/ثانية
نوع B	-3 مايكرويتر	+	سعة توصيلية متوسطة
نوع C	اقل من 1 مايكرون	-	1 م/ثانية

وعموما فأن غلق اعصاب النوع A يؤدي الى ارتخاء العضلات الهيكلية فقدان الاحساس بالحرارة فقدان الاستجابات الحسية وفقدان الاحساس بالالم الحاد ،وان غلق الالياف ماقبل العقد gregarglionic التي تقع في النوع الثاني B يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي autonomic paralysis وان الالياف مابعد العقد post garglionic تقع ضمن النوع C

وان غلقها يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي ايضا وفقدان الحس بالحركة والالم الاصم وفقدان الكثير من الاحساسات الحرارية (جدول رقم 8) .

ان المخدرات الموضعية تغلق فعل الاعصاب قليلة القطر غير المحاطة بغلاف مايليني بداية ثم الاعصاب الكبيرة القطر المحاطة بغلاف مايليني وعادة ان الوقت لبداية فعلها وتأثيرها يكون اقل كما ان التركيز المطلوب لاحداث الفعل يكون اقل ايضاً في الاعصاب القليلة القطر(جدول رقم 9) .

جدول رقم 9: بعض خصائص والتأثيرات الدوائيه للمخدرات الموضعيه

المخدر الموضعي	التركيز	الفعالية النسبية	بداية الفعل /دقيقة	فترة الفعل /دقيقة
بروكايين	1	1	7	19
ليدوكايين	1	4	5	40
مبيفاكايين	1	4	4	99
بريلوكايين	1	4	3	98
تتراكايين	0ر25	16	7	135
ببفاكايين	0ر25	16	8	415

طرق إعطاء المخدرات الموضعية

ربما تعطى المخدرات الموضعية كتطبيق موضعي على الجلد او الاغشية المخاطية وتعطى بالترشيح في الانسجة بحقنها في مواضع متعددة حول وفي المنطقة المراد تخديرها ، كما تعطى بالحقن قرب العصب او الفروع العصبية لغلق العصب وقطع النقل العصبي وتحقن كمخدرات شوكية Spinal بحقنها في epidermal او subarochnoid space ومن النادر ان تعطى وريدياً للسيطرة على بعض حالات الألم (جدول رقم 10). ان المخدرات الموضعية تحدث فعلها في منطقة محددة . ولكن قد تمتص من منطقة الحقن وتعطي تأثيرات جهازية خصوصاً على الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي .

ان قابضات الاوعية الدموية خصوصا الابنفرين غالبا مايضاف الى المخدرات الموضعية التي تستخدم للتخدير الارتشاحي او غلق العصب وذلك لمنع امتصاص المخدر الموضعي لاطالة فعله موضعيا ولمنع حصول تأثيرات جهازية عند امتصاصه الى الدورة الدموية ويضاف الابنفرين الى المخدر الموضعي بتركيز 2-10 مايكروغرام /مل او 1: 100000 الى 1: 500000

جدول رقم 10: استخدامات المخدرات الموضعيه

المخدرات الموضعيه	التخدير الارتشاحي وغلق العصب Infiltrational and nerve block	التخدير السطحي surface	التخدير الشوكي Spinal and	التخدير فوق الام الجافيه والتخدير العجزي Epidural and Caudal	التخدير الوريدي
Procaine	+		+	+	**+
Chloroprocaine	+				
Hexylcaine	+	+			
Lidocaine	+	+	+	+	+
Mepivacaine	+		+	+	
Bupivacaine	+				
Piperocaine	+	+	+	+	
Prilocaine	+				
Propoxycaine	+				
Tetracaine	+		+	+	
Butethamine	*+				
Metabutethamine	*+				
Isobucaine	*+				
Mebrylacaine	*+				
Pyrrocaine	*+				
Benzocaine		+			
Butacaine		+			
Dibucaine		+	+		
Ethyl chloride		+			

*** في طب الاسنان ، ** نادر الاستخدام**

وعموما فأن الحاجه الطبيه من الممكن ان تقتصر على بعض هذه الادويه ، للتخدير الارتشاحي يفضل الليدوكايين و الببفيكايين ، وللتخدير الشوكي يبدو ان التتراكايين هو الافضل ولـ epidural فيفضل الليدوكايين لفترة الفعل القصيره والببفيكايين لفترة الفعل الطويله .

التأثيرات غير المرغوبة وسمية المخدرات الموضعية

ان مجموعة الاسترات مثل البروكايين والتتراكايين ربما تحدث تفاعلات الحساسية مثل نوبات ربو وهرش جلدي فيما تكون تفاعلات الحساسية للاميدات نادرة جدا .

ان علامات التسمم تتضمن زيادة اللعاب والارتعاش واعراض الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي . فان الليدوكايين والمخدرات الموضعية الاخرى تقلل من معدل ازالة الاستقطاب الانقباضي البطيني slow diastolic depolarization في الياف بركنجي وربما تقتصر فترة العصيان retractory period وفترة جهد الفعل action potential ، اما في الجرع السامه فانها تقلل ازالة الاستقطاب الاقصي maximal depolarization لالياف بركنجي وتقلل السعة التوصيلية وله تأثير اينوتروبي سلبي على القلب negadive inotropic .

ان المخدرات الموضعية ترخي العضل الوعائي الاملس عموما غير ان الكوكايين يحدث انقباض وعائي بغلق اعادة التقاط re-uptake النورابنفرين .

كما ان المخدرات الموضعية اذا ما امتصت فقد تحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية تؤدي الى تهيج الجهاز العصبي المركزي وحصول الاختلاجات convulsions واثباط تنفسي كما انها تؤثر على النقل العقدي ganglionic transmission والنقل العصبي العضلي .

ان امتصاص المخدرات الموضعية يعتمد على منطقة الحقن ودرجة الارتخاء الوعائي الذي يحدثه المخدر الموضعي نفسه ، وتركيز وجرعة المخدر ووجود او عدم وجود مادة قابضة للاوعية الدموية مثل الابنفرين مع المخدر .

ان المخدرات الموضعية من نوع الاسترات تتحلل مائيا في البلازما بأنزيم الكولين استريز الكاذب ، اما المخدرات من نوع الاميدات فغالبا تؤيض في الكبد .

مضادات القلق والمنومات Anxiolytic and hypnotic drugs

ان اعراض القلق الشديد مشابهه لاعراض الخوف مثل تسارع القلب ، التعرق ،عدم الارتياح ،خفقان على اثر تخفز الجزء الودي من الجهاز العصبي المستقل . ان نوبات القلق البسيط شائعة ولا تحتاج علاج ولكن اعراض القلق الشديد المزمن وربما المعقد احيانا يحتاج الى العلاج بمضادات القلق او حالات القلق anxiolytic او ما تسمى بالمطمئنات الصغرى minor tranquilizers واحيانا يحتاج علاج القلق الى الادوية النفسية او السلوكية behavioral or psychotherapy .

ان غالبية مضادات القلق تثبط الجهاز العصبي المركزي وتعمل كمنومات ايضا ،على اي حال المنومات هي الادوية التي تحدث نوما مشابها للنوم الطبيعي

تشمل المنومات المجاميع الدوائية التالية :

- الكلورل هايدريت chloral hydrate
- البنزوديازبينات benzodiazepines
- الباربجيريت barbiturates
- زالبلون ، زوبكلون ، زولبديم zaleplon , zopiclone , zolpidem
- بعض مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H1 H1- blockers
- الكحول Ethanol

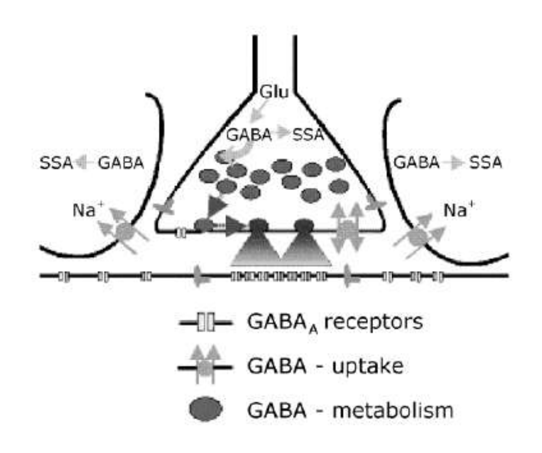
وتشمل مضادات القلق anxiolytics المجاميع الدوائية التالية

- البنزوديازبينات benzodiazepines
- الباربجيوريت barbiturates
- بسبيرون buspirone
- غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية B- blockers
- مضادات الكآبة antidepressants

مركبات البنزوديازبينات :

وهي اشيع الادوية استخداما اليوم حيث حلت بديلا جيدا عن مركبات الباربجيوريت كونها افضل فعالية واكثر امانا واقل اعراضا جانبية . تعمل مركبات البنزوديازبينات على الناقل العصبي

حامض الكاما امينو بيوتريك GABA الذي يعمل كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتعمل مركبات البنزوديازبينات على المستقبل نوع ($GABA_A$) الذي يتكون من ثلاث وحدات تركيبية هي α، β، γ ، تتكرر لاعطاء تركيبة المستقبل الذي قد يتكون من 5 وحدات او اكثر(شكل رقم 8).



شكل رقم 8: تصنيع وعمل وأيض الناقل العصبي حامض الكاما أمينو بيوترك (الكابا)

ترتبط مركبات البنزوديازبينات بالوحدة α والوحدة γ2 وهذه الاماكن قد يشار لها احيانا انها مستقبل البنزوديازبينات benzodiazepine receptor BZ_1 , BZ_2, بالاعتماد على ألفة البنزوديازبينات الى الوحدة (3) . ان ارتباط البنزوديازبينات بمستقبلها يؤدي الى انفتاح أقنية الكلور ودخول الكلور الى العصب مؤديا الى فرط استقطاب العصب hyperpolarization والذي يبعد العصب من التهيج لانه يبعده عن عتبة جهد الفعل action potential threshold وبذا يمنع تكون جهد الفعل ولذلك فان البنزوديازبينات تمتلك الفعاليات

الدوائية التالية :

جدول رقم 11 :تأثيرات مركبات البنزوديازبينات

التأثير	المستقبل الذي يتوسط الفعل	الملاحظات
التأثير المضاد للقلق	$\alpha 2 – GABA_A$	يثبط الفعالية العصبية في الجهاز الحوفي limbic system
التأثير المنوم	$\alpha 1 – GABA_A$	لوحظ ان الجرع الكبيرة تكون فعلها من خلال α1 – GABAB
اضطراب الذاكرة	$\alpha 1 – GABA_A$	اضطراب وقتي في الذاكره
التأثير المضاد للصرع	$\alpha 1 – GABA_A$	يرتبط جزئيا بمستقبل α1 – GABAB وليس كليا
التأثير المرخي للعضلا الهيكلية	$\alpha 2 – GABA_A$	يزيد من الاثباط ماقبل الاشتباكي في الحبل الشوكي

التأثيرات الدوائيه

تختلف البنزوديازبينات في الخصائص الحركية الدوائية فمنها ماهو سريع التأثير وقصير الفعل ومنها ماهو بطيء التأثير وطويل الفعل كما انها تختلف فيما بينها في التأثير المنوم ، المضاد للقلق ، والمضاد للصرع هذه المعايير تؤخذ بنظر الاعتبار في اختبار الدواء لهذه الحالة دون تلك فمثلا ماكان منوما يفضل ان يكون سريع التأثير ذو فعل قصير يغطي فترة النوم الطبيعية ولا يستمر تأثيره على مدار اليوم ، فيما بالامكان استخدام الادويه بطيئة المفعول طويلة الفعل في علاج القلق .

علاج القلق : ان جرع قليلة من البنزوديازبينات تستخدم لعلاج القلق بتنشيط ناقل الكابا GABA على المستقبلات التي تحوي وحدات α2 في الجهاز الحوفي limbic system في الدماغ.

علاج الارق : جميع البنزوديازبينات التي تستخدم لعلاج القلق تحدث النوم بجرع اكبر من الجرع المستخدمة لعلاج القلق من خلال فعلها على مستقبلات $\alpha 1 – GABA_A$.

اضطراب الذاكرة : ان اضطراب الذاكرة المحدث بالبنزوديازبينات يتم ايضا عن طريق مستقبلات $\alpha 1 – GABA_{B-}$ (جدول رقم 11) .

علاج الصرع والاختلاجات : ان بعض البنزوديازبينات لها فعلا مضادا للنوبات الاختلاجية convusions وتستخدم لعلاج الصرع epilepsy وان هذا الفعل يتم جزئيا عن طريق مستقبلات $\alpha1 - GABA_A$.

احداث الارتخاء العضلي : تستخدم البنزوديازبينات بجرع عالية لعلاج تشنج العضلات الهيكلية حيث تؤدي الى ارخائها من خلال زيادة التثبيط قبل الاشتباكي في الحبل الشوكي عن طريق مستقبلات $\alpha2 - GABA_A$

الاستخدامات العلاجية

ان البنزوديازبينات مفيدة في علاج القلق المرافق لبعض انواع الكآبة او الذهان ، غير انها لا ينبغي ان تستخدم لعلاج الاجهاد stress الذي يحصل كثيرا في حياتنا اليومية بل تستخدم للقلق الشديد الذي يقتضي علاجا مستمرا وهنا تفضل البنزوديازبينات طويلة المفعول مثل الديازبيام . على اي حال ان التحمل tolerance (الذي يقتضي زيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) يحصل مع البنزوديازبينات وهناك تحمل مشترك cross tolerance بين افراد هذه المجموعة وكذلك بين هذه المجموعة والايثانول وربما يحدث التحمل نتيجة تناقص مستقبلات الكابا . في الاضطرابات الذعريه الرهابيه Panic disorders يفضل الالبرازولازم alprazolazm للعلاج قصير او طويل الامد وربما يحدث اعراض انسحابية في 30% من الذين يستخدمونه ، يستخدم الديازيبام ايضا لارخاء العضلات الهيكلية عند تشنجها او لعلاج تصلب العضلات الناجمة عن الاضطرابات الانحطاطية او الانتكاسيه degenerative مثل التصلب المتعدد multiple seclerosis والشلل المخي . وتستخدم البنزوديازبينات لافقاد الذاكرة كأدوية قصيرة الفعل تستخدم مع ادوية ماقبل التخدير لتسهيل ادخال النواظير الداخلية الهضمية والقصبية .

تستخدم البنزوديازبينات في علاج الصرع خصوصا الكلونازبيام clonazepam فيما يعتبر الديازيبام diazepam هو الاختبار الاول في الحالة الصرعية status epilepticus .

كما يستخدم الكلوروديازيبوكسايد chlorodiazepoxide والاوكسازيبام oxazepam والكلوروزبيت clorozepate لتخفيف الاعراض الانسحابية الناجمة عن ترك الكحول .

وتستخدم البنزوديازبينات في علاج اضطرابات النوم ، ان كل البنزوديازبينات لها تأثير مهدئ ومنوم حيث انها تسرع من حصول النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم (نوم الحركات العينية غير السريعة) non- REM sleep وان البنزوديازبينات التي تستخدم كمنومات بعضها طويلة المفعول مثل الفلورازيبام flurazepam وبعضها متوسطة المفعول مثل الترايازولام triazolam وقد استخدم الزولبديم zolpidem والزالبلون zaleplon كمنومات ايضا .

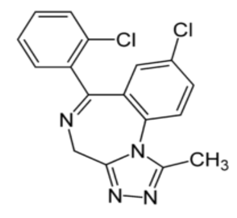
الحركية الدوائية

الديازيبام والفلورازيبام والكلوروزيبيت سريعة الامتصاص ولكن الاوكسازيبام والبرازيبام والتيمازيبام اقل سرعة في الامتصاص ، الترايوزولام والميدازولام والالبرازولام لها سرعة بداية فعل متوسطة (جدول رقم 12) ، كل البنزوديازبينات ذائبة في الدهون وتعبر حاجز الدم الدماغ ، تؤيض البنزوديازبينات بالاكسدة بانزيمات الكبد كمرحلة اولى ثم تقترن بالكلوكورونايد كمرحلة ثانية .

جدول رقم 12 : بعض صفات الحركية الدوائية للبنزوديازبينات

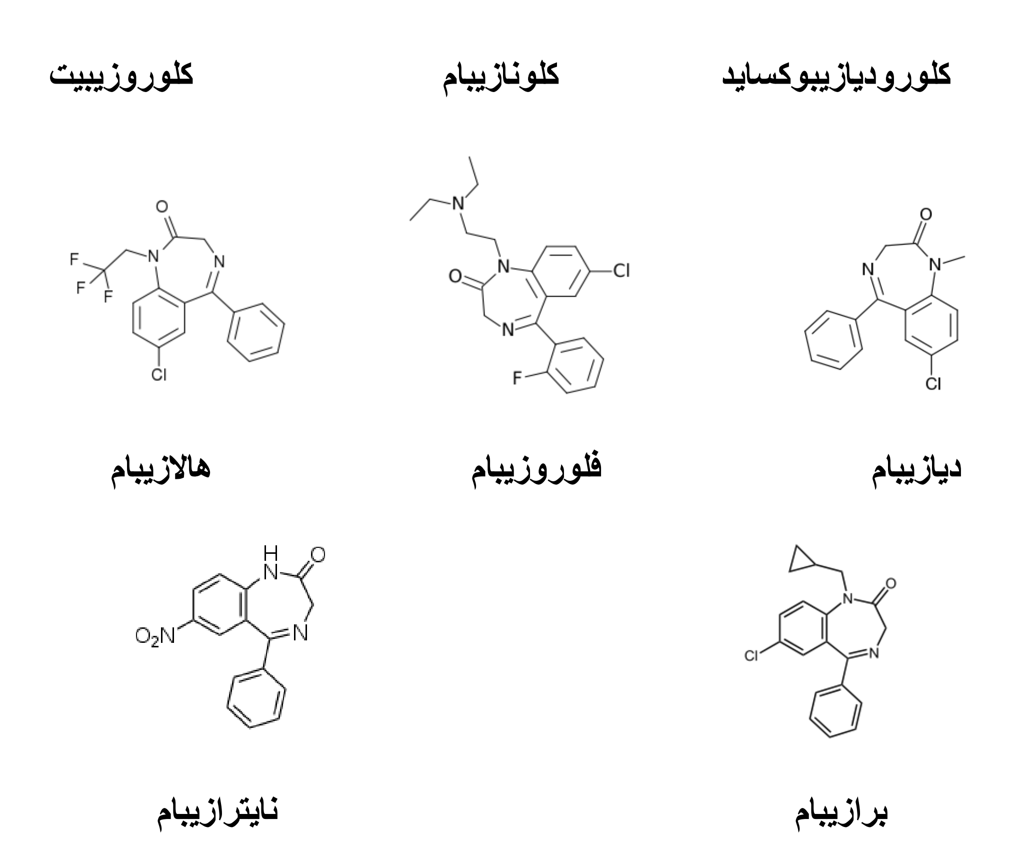
الدواء	فترة بداية الفعل	الامتصاص من الجهاز الهضمي	هل يعطي مؤيضات فعالة	عمر نصف تصفية الدواء
Midazolam	قصيرة	متوسط	لا	2و5 ساعة
Triazolam	قصيرة	متوسط	لا	3 ساعة
Alprazolam	متوسطة	متوسط	لا	14 ساعة
Lorazepam	متوسطة	متوسط	لا	15 ساعة
Oxazepam	متوسطة	بطئ	لا	10 ساعة

Temazepam	متوسطة	بطئ	لا	15 ساعة
Chlorodiazipoxide	طويلة	متوسط	نعم	2-4 يوم
Clonazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Clorazepate	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Diazepam	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Flurazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Halazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم
Prazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم



ميدازولام **ترايازولام** **البئرازولام**

لورازيبام **اوكسازيبام** **تيمازيبام**



التأثيرات الجانبية للبنزوديازبينات

البنزوديازبينات من الأدوية الأمينة ، فرط الجرعة ربما يحدث فرط التنويم وفقدان التوازن واضطراب الذاكرة واحيانا اثباط تنفسي ولكن هذه الاعراض نادرا ماتكون خطيرة .

البنزوديازبينات الشائعة الاستخدام كمنومات ومضادات للقلق :

فلورازيبام flurazepam : وهو من البنزوديازبينات طويلة المفعول يقلل فترة الدخول في النوم حيث يحدث النوم في 20-40 دقيقة كما انه يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد فترة النوم له فعل طويل وربما يحدث معه ارق معاود rebound insomnia ، عمر النصف

للدواء ومؤيضاته الفعالة 85 ساعة والتي ينجم عنها تسدير sedation في النهار واضطراب حركي لوحظ ان الدواء يحافظ على فعاليته عندما يستخدم لاكثر من 4 اسابيع .

ترايازولام triazolam : وهو من البنزوديازبينات ذات الفعل القصير ولذا يستخدم لاحداث النوم في الارق المتكرر انه يقصر فترة الدخول في النوم ويستخدم كعلاج لفترة قصيرة 2-4 اسابيع وربما يحدث الدوار اثناء النهار وربما يصاحبه الارق المعاود .

تيمازيبام temazepam : وهو دواء منوم و تحدث ذروة تأثيره المنوم بعد 2-3 ساعات من الجرعة الفميه ، يعطى قبل ساعتين او اكثر من وقت النوم وهو يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد وقت النوم .

نايترازيبام nitrazepam : وهو من اوائل البنزوديازبينات التي اوصي باستخدامها كمنوم غير انه يحدث الاختلاط لدى المرضى كبيري السن ويستمر تأثيره المنوم فترة طويلة .

الديازيبام diazepam : يستخدم عادة مضادا للقلق لكنه ايضا منوم جيد خصوصا اذا كان الارق مصحوبا بقلق اي حينما يكون المفعول المضاد للقلق مطلوبا في النهار اللاحق وذلك لطول فترة فعل الديازيبام. ويظهر جدول رقم 13 الاستخدامات السريريه والجرع اليوميه للبنزوديازبينات.

جدول رقم 13 : الاستخدامات السريرية وجرع البنزوديازبينات

الدواء	الاستخدام السريري	اقصى جرعة يومية موصى بها (ملغم)
Alprazolam	القلق ، الكآبة	3
Bromazepam	القلق	60
Chlorliazepam	القلق ، الشد النفسي ،علاج الاعراض الاستجابية من الكحول	100

Clonazepam	الصرع	20
Clorazepate	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	60
Diazepam	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	40
Flurazepam	الارق	30
Ketazolam	القلق	60
Lorazepam	القلق	6
Nitrazepam	الارق ، الصرع	10
Oxazepam	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	120
Temazepam	الارق	30
Triazolam	الارق	5

الباربجيوريت barbiturates

حضرت الباربجيوريت من تكثيف اليوريا مع حامض المالونيك malonic وصنعت العديد من هذه المركبات التي تختلف فيما بينها بالسلاسل الجانبية وينعكس ذلك على خصائصها الفيزوكيمياوية والدوائية . تصنف هذه المركبات بناءا على سرعة بداية الفعل onset وفترة الفعل duration الى :

1- الباربجيوريت قصيرة المفعول جدا : ومنها ثايوبنتال الذي يظهر تأثيره خلال ثوان وفترة فعله 30 دقيقة ويستخدم كمخدر عن طريق الحقن الوريدي

2- قصيرة المفعول : مثل بنتوباربيتال pentobarbital و فترة فعل تقرب الساعتين ويستخدم كمنوم .

3- متوسطة المفعول : مثل أموباربيتال amobarbital وفتره فعله 3-5 ساعات ويستخدم كمنوم .

4- طويلة المفعول : مثل فنتوباربيتال وفترة فعله اكثر من 6 ساعات ويستخدم كمنوم ومهدئ وبجرع أقل كمضاد للصرع .

آلية فعل الباربجيوريت

ان الفعل المثبط للجهاز العصبي المركزي والمنوم لمجموعة الباربجيوريت يعود لقدرتها للتفاعل مع مستقبل $GABA_A$ وتنشيط فعل ناقل GABA الاثباطي حيث ان الباربجيوريت عند ارتباطها بالمستقبل تطيل من فترة انفتاح أقنية الكلور مؤدية الى فرط استقطاب العصب وبالتالي ترفع من عتبة العصب لاخذ جهد الفعل مؤدية الى تثبيط النقل العصبي ، فضلا عن ذلك فان الباربجيوريت تغلق مستقبلات الكلوتاميت glutamate كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي . كما ان الباربجيوريت في تركيزها المحدث للتخدير ايضا تغلق اقنية الصوديوم وبكل ذلك تؤدي الى تثبيط النقل العصبي .

الحركة الدوائية للباربجيوريت

تعتمد فترة فعل الباربجيوريت على 1- سرعة الايض الكبدي ، 2- درجة الذوبانية في الدهون ، 3-درجة ارتباطها ببروتينات المصل التي ستؤدي الى تبطئة الطرح الكلوي

ان الباربجيوريت طويلة المفعول تتايض بشكل رئيسي في الكبد بالاكسدة ، معطية مؤيضات قطبية polar ذات ذوبانية عالية في الدهون ولذلك فان بداية فعلها سريعة وفترة فعلها قصيرة ذلك لان الذوبانية العالية في الدهون تسهل سرعة انتقالها عبر حاجز الدم – الدماغ واعادة توزيعها re- distribution من الدماغ الى الجسم أي سرعة انتهاء فعلها . الباربجيوريت

تمتص من المعدة والامعاء والمستقيم والعضل وتعبر المشيمة ، اغلب الباربيجوريت ومؤيضاتها تطرح عن طريق البول لذا فان اضطرابات الكلي تؤدي الى زيادة فعلها العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي اثر تراكمها ، كما ان زيادة قلوية البول يسهل طرح مركبات الباربجيوريت .

التأثيرات الدوائية

الباربجيوريت تثبط الجهاز العصبي المركزي على جميع المستويات تثبيطا يرتبط طرديا بالجرعة . للباربجيوريت تأثيرا منوما حيث انها تقلل الوقت المصروف في نوم الحركات العينية السريعة REM- sleep . وليس للباربجيوريت تأثيرا مسكنا ، كل الباربجيوريت تثبط النشاطات الصرعية او الاختلاجية ، وتثبط التنفس ، وبالجرع المنومة فان الباربجيوريت لها تأثيرا قليلا على الجهاز القلبي الوعائي ، ولكن عندما تزيد الجرعة فانها تثبط النقل في عقد الجهاز العصبي المستقل وتخفض ضغط الدم وسرعة القلب وبالجرع السامة تسبب وهط collapse في الجهاز الدوري نتيجة اثباط المركز الوعائي vasomotor في النخاع . اغلب الباربجيوريت خصوصا الفينوباربيتال تحدث حثا انزيميا لانزيمات الايض الكبدية hepatic microsomal enzymes inducer وهذا يؤدي لاحقا الى سرعة أيض الباربجيوريت وحصول حالة التحمل للباربجيوريت tolerance (الحاجة المستمرة لزيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) ، كما ان الحث الانزيمي يؤدي الى سرعة أيض ادوية اخرى مثل مضادات التجلط anticoagulants ، الفينيتوين phenytoin ، الدجيتوكسين digitoxin الثايوفلين theophylline والسترويدات القشرية corticosteroids ، كما ان الجرع المخدرة من الباربجيوريت تقلل النقل النبيبي الكلوي ، وان الباربجيوريت قد تحدث البورفيريا porphyria نتيجة سرعة تحطم الهيموكلوبين .

الاستخدامات الدوائية :

- بالرغم من ان بعض افراد هذه المجموعة مازال يستخدم كمنوم ولكنها استبدلت الان بمركبات البنزوديازبينات بسبب التقارب بين التركيز العلاجي والسام لها، تثبطها نوم الحركات العينية السريعة ، سرعة تطور التحمل tolerance ، سرعة تطور الاعتياد عليها وبالتالي سوء استخدامها ، تداخلاتها مع أيض الكثير من الادوية .
- نتيجة سرعة الفعل فان بعض الباربجيوريت مثل فينوباربيتال ، بنتوباربيتال ،أموباربيتال تستخدم كعلاج طارئ كمضادات للاختلاجات في الحالة الصرعية status epilepticus
- الباربجيوريت قصيرة المفعول جدا تستخدم كمخدرات وريدية .
- الباربجيوريت بالجرع المخدرة تقلل من استهلاك الاوكسجسن في الجهاز العصبي المركزي مما يجعلها ذات فائدة في التقليل من الاستسقاء الدماغي المحدث بالكلم trauma او الجراحة وكذلك تفيد للحماية من الاحتشاء الدماغي cerebral infarction اثناء الاختناق الدماغي cerebral ischemia
- لقدرة الباربجيوريت على تحفيز الكلوكورنيل ترانسفريز glucuronyl transferase تستخدم لعلاج فرط البلروبين hyperbilirubinemia واليرقان في الرضع .

التأثيرا الجانبية والسامة للباربجيوريت

من التأثيرات الجانبية للباربجيوريت هي فرط النوم ، وقلة نوم الحركات العينية السريعة ، وسجلت حالات هرش جلدي وبورفريا مع استخدامها ، تحدث الباربجيوريت الاعتياد dependene الفسلجي والنفسي وان الانسحاب السريع ربما يحدث نوبات صرعية تشبه الصرع الكبير وارتعاش وهلوسة وذهان لذلك ينبغي تفادي الانسحاب السريع من هذه الادوية . في الجرع السامة ربما تحدث الاغماء وتوقف المنعكسات (ربما تبقى منعكسات الاوتار العميقة

عاملة) كما يحصل اثباط تنفسي خطير وانخفاض في الضغط الدموي مؤديا الى وهط collapse للجهاز القلبي الوعائي وفشل كلوي . ويتطلب العلاج اسناد supporting الجهاز التنفسي والجهاز الدوري وحث طرح الدواء بزيادة قلوية البول . وربما يحتاج المريض للديلزة الدموية او البريتونية .

مضادات القلق والمنومات الاخرى :

الزولبديم zolpidem

انه ليس من البنزوديازبينات ولكنه يعمل على ذات المستقبل الذي تعمل عليه ، ان له فعلا مضاد للصرع ومرخي للعضل الهيكلي ومنوم ، يحدث ارق معاود بنسبة قليلة ولا يحدث التعود مع الاستخدام الطويل ، يمتص سريعا من الجهاز الهضمي وفعله سريع وفترة فعله قصيرة ، يتأيض في الكبد بانزيم السايتوكروم ب 450 الى مؤيضات غير فعالة ، ربما يحدث كوابيس ليلية ، صداع ، تهيج معدي معوي ودوار اثناء النهار.

الزوليبديم

زاليبلون zaleplon

وهو مثل الزولبديم يعطى لقصر فترة فعله ويفضل للمرضى اقل من 18 سنة ويجب ان لا تؤخذ منه جرعتين ليلا ويجب ان يتحاشى لدى المرضعات او الذين يعانون من بهر تنفسي ليلي او وهن عضلي ، وربما يحدث الصداع والدوار، يؤيض سريعا وعمر نصف الدواء قصير.

زاليبلون

بسبيرون buspirone

يستخدم البيسبيرون في علاج القلق العام ، فعاليته تشابه البنزوديازبينات يعتقد ان فعله يتم عن طريق مستقبلات السيروتونين نوع $5\text{- }HT_{1A}$ غير ان له الفه ايضا لمستقبلات الدوبامين نوع DA_2 والسيروتين نوع $5\text{-}HT_{2A}$ ، الدواء يختلف في آلية فعله عن البنزوديازبينات ليس له تأثير مضاد للصرع ومرخي للعضل ، سجل انه يخفض الحرارة ويحفز افراز البرولاكين وهرمون النمو ، اعراضه الجانبية تتضمن الصداع والدوار والعصبية وتغيرات حركية نفسية قليلة ، وهو بطئ في احداث الفعل الذي يعد احدى سلبيات هذا الدواء .

بسبيرون

زوبكلون zopiclone

الزوبكلون يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي ويعطي فترة فعل 6 - 8 ساعات وربما يحدث التحمل والاعتياد وهو مشابه في فعله للبنزوديازبينات قصيرة الفعل وربما يحدث الدوار في الصباح التالي ، والقيء و الهلوسة . لايستخدم خلال الحمل ولا يعطى للاطفال .

زوبكلون

كلورال هايدريت chloral hydrate

يعتبر الكلورال هايدريت منوم أمين يحدث النوم خلال نصف ساعة وينتهي فعله في 6 ساعات ، يقلل نوم الحركات العينية السريعة ، يستخدم على الاكثر في الاطفال والشيوخ وهو اكثر فعالية عندما يستخدم من 1-3 ليال لعلاج الارق العابر، يتأيض في الكبد بأنزيم ديهايدروجنيز الكحول الى تراي كلورو ايثانول الذي يعتقد انه المؤيض الفعال الذي يحدث اثباط الجهاز العصبي المركزي ان كل من الكلورال هايدريت والتراي كلورو ايثانول يتأكسدان الى تراي كلورو حامض الخليك الذي يطرح في البول كمقترنات مع حامض الكلوكورونيك . من الاعراض الجانبية للدواء تغير طعم الفم وتهيج الجهاز المعدي المعوي، ويزداد فعله المنوم بالكحول ومن الممكن ان يحدث الاعتياد عليه وغالبا مايأتي المعتادين عليه وهم يعانون من التهاب المعدة وتهيج جلدي .

كلورال هايدريت

مضادات الهستامين

ان بعض مضادات مستقبل الهستامين H_1 لها تأثير منوم مثل الداي فينهايدرامين diphenhydramine ودكسلامين doxylemine وهي فعالة في علاج الحالات البسيطة من الارق ، على أي حال يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان هذه الادوية ليست فعالة في جميع الحالات وتحدث أعراضا جانبية لذا فانها في هذا الجانب اقل فائدة من البنزوديازبينات .

الأيثانول

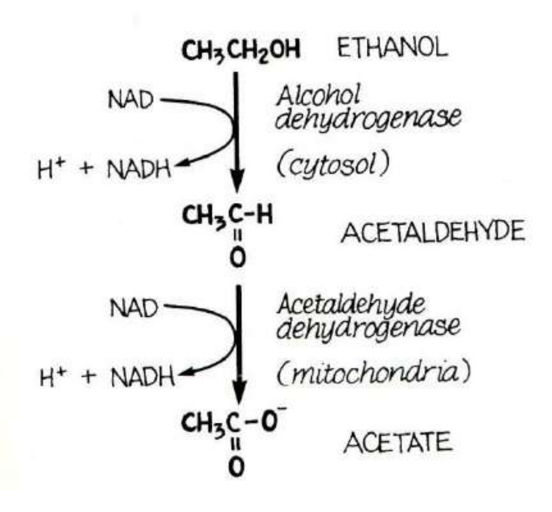
يمتلك الايثانول مفعولا منوما ومضاد للقلق وقد يستخدم من قبل البعض خصوصا لدى كبار السن لاحداث النوم غير انه يتميز بالتيقض اثناء النوم بسبب الارق المعاود ، وان تعاطي الكحول يعد مشكلة صحية واجتماعية كما ان الانسحاب منه يحدث عدم الارتياح والارق . وقد نوقش الايثانول بشكل موسع في الفصل اللاحق .

الكحول الأثيلي (الايثانول)

الكحول الاثيلي صيغته الكيماوية CH_3-CH_2OH ووزنه الجزيئي 46 قد عرف منذ فجر التاريخ حيث صنع من تخمير المواد السكرية والنشوية . يمتص الكحول سريعاً من الجهاز الهضمي وتعتمد سرعة امتصاصه على كون المعدة فارغه او ممتلئة وعلى تركيز الكحول في الشراب فهو يصل اقصى سرعة في الامتصاص عندما يكون تركيزه في الشراب 10-15% في معده فارغة . تمتص ربع كمية الكحول من المعدة وثلاث أرباعه من الجزء الأول من الأمعاء . يظهر الكحول في الدم بعد مرور خمس دقائق على تناوله ويصل ذروة تركيزه في الدم بعد ساعة تقريباً . يعتمد تركيز الكحول في الدم على جرعة الكحول المتعاطاة وتركيز الكحول في الشراب . ان العلاقة بين تركيز الكحول في الدم وظهور أعراض وعلامات السكر متفاوتة بين شخص واخر وتعتمد على السرعة في تعاطي الكحول وسرعة ايض الكحول واستقلابه في الجسم وتزداد سرعة ايض الكحول وطرحه لدى الأشخاص الذين

تعاطوه سابقاً خصوصاً المدمنين ، لذا فأن المدمن على الكحول يحتاج الى تركيز اعلى لتظهر عليه علامات السكر وكذلك فأن الجرعة السامة للكحول متفاوتة بين الأشخاص وتتراوح بين 400 و700 ملغم/100 مليلتر من الدم وان هذا التفاوت يحكمه التعاطي السابق ،فأن تركيز 400 ملغم/100مليلتر في الدم كافي لان يقتل شخصاً يتعاطى الكحول للمرة الاولى .

ان الكبد هو المكان الرئيسي لايض الكحول حيث يتأيض بالأكسدة بأنزيم نازع الهيدروجين من الكحول (ديهادروجينز الكحول) متحولاً الى الاستلدهايد الذي يتأكسد بأنزيم نزع هيدروجين الاستلدهايد (ديهاديروجينز الاستلدهايد) الى الاستيت او الاستيل كو- انزيم - آ Acetyl Co-Enz A وان هذا الأخير يدخل دورة كربس Krebs ليكون ثنائي أو كسيد الكاربون والماء . ان إنزيمي الايض المذكورين انفاً مسؤولين عن تحويل النيكوتينامايد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الى شكله المختزل NADPH وان تعاطي الكحول يؤدي الى خلل ايضي مثل (إفراط الدهون والحماض او الكيتوسز وفرط حامض اللاكتيك وفرط اليوريا في الدم) التي تلاحظ لدى المدمنين على الكحول . ان الاستلدهايد بطيئ الأيض مقارنه بالكحول وله دور اساسي في امراضية الكحول على الأنسجة . فضلاً من ذلك فأن تعاطي الكحول طويل الأمد يؤدي الى حث انزيمات الأكسدة الكبدية مما يعجل لاحقاً من أيض الكحول والكثير من الأدوية الأخرى . أن سرعة أيض الكحول تبلغ في الشخص البالغ 7 غم/ساعة وفي هذه السرعة فأن تركيز الكحول في الدم ينخفض حوالي 10 ملغم/100مللتر دم / ساعة .



الخطوتين الاولى في آيض الكحول في الكبد

التأثيرات الحاده والمزمنه للكحول

تأثيرات الكحول على الجهاز الهضمي

- يحدث الكحول تغيراً في التركيب النسيجي للجهاز الهضمي ويقلل من الفعالية الأنزيمية في الأمعاء مؤدياً الى اضطراب امتصاص الفيتامينات والأملاح والمعادن ، كما ان الكحول يحرر من السعرات الحرارية ما يغلق به الشهية للطعام مؤدياً الى ظهور أمراض عوز التغذية والفيتامينات .
- من التأثيرات الحادة للكحول هي دوالي المرئ وقد تكون مصحوبة بالنزف خصوصاً مع ارتفاع ضغط الدم البابي portal .
- للكحول تأثيرات على المعدة وتؤدي الى التهاب المعدة الحاد وربما يكون مصحوباً بالنزف كما ان نسبة حصول قرحة المعدة لدى المدمنين اكثر من غير المدمنين كما قد يحصل اسنلاخ ظهارة المرئ أثناء القيء وهي من الحالات الطبية الطارئة التي تتطلب تداخلاً طبياً وجرحياً

. ومن الجدير بالذكر ان الكحول غالباً ما يستخدم لاحداث التهاب وقرحة المعده في الحيوانات المختبرية كنموذجاً مختبرياً لدراسة تأثير الأدوية في علاجها .

- يحدث الكحول التهاب البنكرياس الذي يرى لدى من يتعاطى الكحول من 8-10 سنوات وليس له صورة سريرية واضحة ما عدا ألم البطن والغثيان والقيء ، ويعد التهاب البنكرياس أحد أشيع أضرار الكحول التي توجب الدخول الى المستشفى وربما ينتهي بانخفاض الكالسيوم وارتفاع سكر الدم وفقدان السوائل والجفاف والصدمة shock.

- تأثيرات الكحول على الكبد

ان تأثير الكحول على الكبد يقسم الى ثلاث مراحل وهي مرحلة تشحم الكبد الكحولي fatty liver وتظهر على الأغلب لدى كل من يتعاطى الكحول وتعرف من قبل البعض على أن الحالة تحدث عند تعاطي على الأقل 70غم كحول يومياً لعدة أيام ، اما المرحلة الثانية فهي مرحلة التهاب الكبد alcohol hepatitis وهي تأثيرالتهابي سام للكحول ويحدث في 10-30 % من الذين يتعاطون الكحول وتعد تأثيراً حاداً ومزمناً للكحول وان نسبة عالية من هؤلاء يتطور لديهم المرض الى المرحلة الثالثة وهي تليف الكبد liver cirrhosis. ان درجة وشدة الآفات تعتمد على كمية وفترة تعاطي الكحول وقد عزز ذلك باحداث المرض تجريبيا في الحيوانات المختبرية .

تشحم الكبد الكحولي : ان تعاطي الكحول يؤدي الى أحداث تغيرات شحميه ولوحظ ان تعاطي جرعة واحدة يؤدي الى تحرر الاحماض الشحمية من المخازن الشحمية وتراكمها في الكبد . حيث ان زيادة الخلات acetate نتيجة تعاطي الكحول يؤدي الى تحريك الشحوم من الأنسجة الشحمية . ان الكحول يؤيض بالأكسدة بالانزيم المزيل لهيدروجين الكحول وان هذه العمليات تؤول الى تحرر شوارد الهيدروجين الذي ينعكس بأزدياد نسبة NADPH :NAD ، ومما هو معروف ان بعض الكحول يؤيض بالأنزيمات المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية sarcoplasmic reticulum وتعرف هذه الطريقة بالاكسدة المايكروسومية للكحول وتعتمد على الشكل المختزل للـ NAD أي NADPH .ان نسبة الكحول المؤيض

بأنزيمات مزيله هايدروجين الكحول الى نسبة الكحول المؤيض بالأكسدة المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية هي 1:3 تقريباً ولكن تعاطي الكحول المزمن يؤدي الى زيادة نسبة الشبكة الهيولية الداخلية وزيادة نسبة الاكسدة المايكروسومية. ان زيادة الشبكة الهيولية الداخلية يعتبر معياراً لضرر الكبد الناجم عن الكحول ،ويبدوا ان تحريض عدد من أنظمة الانزيمات المايكروسومية يصاحب زيادة الشبكة الهيولية الداخلية مما يؤدي الى تأثيرات على ايض الشحم في الخلايا الكبدية . فضلاً من أن الكحول يؤدي إلى تورم وتكون أشكال عملاقة من المايتوكوندريا مع عدم انتظام حروف المايتوكونديا المصحوب بازدياد هشاشتها ونفاذية أغشيتها . ان محصلة هذه التغيرات على ايض الشحوم في الكبد هي :-

1- زيادة تكون الشحوم lipogenesis .

2- تراكم الاحماض الشحمية الذي يستفحل بالأذى المباشر على المايتوكوندريا . اضافة الى ذلك توجد زيادة في تركيز α-glycreophosphate الذي يؤدي الى اصطياد الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية ثم تحدث استرة لهذه الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية في الشبكة الهيولية الداخلية الى كلسريدات ثلاثية triglycerides التي يتراكم بعضها في الكبد . فضلا عن ذلك فأن زيادة تحدث في البروتينات الشحمية في الشبكة الهيولية الداخلية وينقل قسم من الكلسريدات الثلاثية الى الدورة الدموية مؤدية الى زيادة دهون الدم hyperlipidemia .

3- تراكم بعض استرات الكولستيرول . وان ذلك يعود الى تكوين الكولستيرول في الشبكة الهيولية الداخلية من جهة وانخفاض معدل ايض الكولسترول من جهة اخرى .

التهاب وتشمع الكبد

أن الحيثيات التي تؤدي الى التهاب وتشمع الكبد لا زالت غير معروفة تماماً . ان حجم كمية الكحول المتناول وفترة تعاطيه لها علاقة بأحداث هذه التغيرات . تفيد التقارير الكمية إلى ان تناول 80-160 غرام من الكحول يومياً (ثلث الى ثلثي قنينة من المشروبات الروحية او 1-2 قنينة من النبيذ او 4-8 قناني من البيره) لمدة 5 سنوات يؤدي الى التهاب وتشمع الكبد .

ومهما يكن فأن هناك عوامل غير معروفة عند الشخص تقرر استعداده للاصابة بهذه الآفة . أن الأدله السريرية تشير الى ان التهاب الكبد الكحولي يحدث في نسبة 35% فقط من مدمني الكحول وان ثلث هذا العدد تتطور الإصابة لديهم الى تشمع الكبد وتتميز آفة التهاب الكبد بوجود انتفاخاً وتنخراً في الخلايا الكبدية مع ارتشاح للكريات البيض العدله neutrophil وتبدلات شحمية وتليف . وتظهر العلامات السريرية لالتهاب الكبد ومنها تضم الكبد واليرقان وتضخم الطحال وحمى واستسقاء . اما تشمع الكبد فيتميز بتليف وتندب وانتشار الحواجز الليفية بين الباحات وحول الوريدات والسبل البابية وتشمعاً صغير العقيدات micronodular ثم تشمعاً كبير العقيدات macronodular ويصاحبه تعب وفقدان وزن وتضخم الثدي واورام وعائية عنكبوتية الشكل واحمرار راحات اليدين فضلاً عن أعراض التهاب الكبد . ان تشمع الكبد هو مشكلة كبيرة حالياً في بلدان العالم . وفي مستشفيات لندن وجد ان أهم أسباب أمراض الكبد هو تعاطي المشروبات الكحولية وان كانت بكميات قليلة جداً . وقد بلغت نسبة الوفيات بسبب تشمع الكبد في بريطانيا بين الرجال 27% و بين النساء 24% من مجمل الوفيات عند عمل احصائيه لثمان سنوات .

تأثيرات الكحول على الجهاز العصبي

- كل الانسجة والخلايا تتأثر بالايثانول ولكنها تختلف في حساسيتها ، وفي تركيزه القاتل للبكتريا (70%) فانه يؤدي الى تجلط وترسب البروتين ولذا يستخدم مثبتاً للانسجة في الدراسات النسيجية، وفي تراكيز اقل من 1 % فان تأثيره مشابه لتأثيرات المخدرات حيث يعمل ثباتاً كهربائياً electrical stabilization للاغشية الحيوية ولهذا فانه
- يقلل سرعة جهد الفعل وتقل قوة التقلص العضلي والتوصيل العصبي
- يعيق النقل الفعال للصوديوم والبوتاسيوم والاحماض الامينية في اغشية الخلايا الذي يعتمد عليه جهد الفعل وبالتالي فعالية العضلات والاعصاب
- يزيد من افراز الاستيل كولين الذاتي والمستحث في الاتصال العصبي – العضلي

- كما ان الكحول يقلل من حركة البوتاسيوم عبر الاغشية الخلوية ويعيق تحفيز الادرينالين لانزيم الادنيليت سايكليز المرتبط بغشاء الخلية

وعموما فان الايثانول يحدث تثبيطا لجهد الفعل في الخلايا العصبية في القشرة الدماغية وقرن آمون hippocampus والتركيب الشبكي الصاعد reticular formation ascending والغدة تحت المهاد وان احدى التأثيرات الاولية المحدثة بالجرع الصغيرة هي التأثير المركزي المؤدي الى تمدد الاوعية الدموية تحت الجلدية بسبب اضطراب وظيفة المراكز المنظمة للحرارة في المنطقة ماقبل البصرية والنخامية الامامية . ولذا يحمر الجلد ويدفأ مع تعرق لزيادة فقد الحرارة من الجسم . كما ان تمدد الاوعية الدموية الجلدية يؤدي الى اقلال مقاومة الاوعية الدموية المحيطية وتسارع النبض ، كما ان التأثير على الغدة تحت المهاد ايضاً يؤدي الى زيادة الافراز المعدي وزيادة حركة المعدة فضلاً عن تأثير الكحول الموضعي في زيادة افراز الحامض المعدي . كما ان هذه الجرع تؤدي الى الارتخاء والنعاس . وان زيادة الجرعة يحدث تثبيطاً اكبر للجهاز العصبي مصحوباً بفقدان السيطرة الاثباطية على العواطف مما يصبح الشخص كثير الكلام talkative ومتذبذب عاطفياً وحتى في هذه الجرع لا تتأثر القابليات الذهنيه غير ان الشخص يفقد القدرة على التركيز فضلا عن تأثر التركيب الشبكي مع اعاقة استلام الحوافز الحسية وتعاق جميع النشاطات التي تحتاج الى السرعة في اتخاذ القرار .

ان تأثير الكحول على الدماغ الاوسط والنخاع والتركيب الشبكي يؤدي الى اعاقة عمل الالياف العصبية النازلة التي تتحكم في استجابة الاعضاء الحسية والمشابك الحركية الشوكية وان فقدان السيطرة الاثباطية النازلة في مشابك الطرق الحركية مع اضطراب المستلمات الحسية يؤدي الى فقدان الاتزان الحركي واضطراب الكلام .

ان الكحول يثبط ايضا افراز الهرمون المانع للابالة ADH مؤديا الى كثرة الادرار للبول قليل الكثافة النوعية ، كما ان الكحول يثبط ايضا افراز هرمون الاوكسي توسين لذلك

فان الكحول قد استخدم لفترة طويلة لمنع حصول الاجهاض . كما لوحظ ان الكحول ايضا يزيد في افراز الادرينالين والنورادرينالين والسترويدات القشرية ويحدث الكحول الهذاءات والغيرة الكحولية morbid jealousy المصحوبة بالشكوك والاتهامات delusion of infedility وكذلك الهلاوس السمعية والبصرية والخداع الحسي والافكار الاضطهادية .

- اعتلال الأعصاب المحيطية : وهو غالباً تأثير مزمن للكحول ويحصل معه تغيرات انحطاطية degenerative في الأعصاب نتيجة النقص الغذائي وهذه التغيرات مشابهة لصورة مرض البري بري متزامناً مع اضطرابات حسية sensory وفقدان المنعكسات reflexes والفعالية الحركية motor .

- ذهان كورساكوف الكحولي : Korsakoff psychosis وهو أحد أضرار الكحول المزمنه ويحدث نتيجة لإصابة بعض مناطق المخ بنزيف وتليف في الخلايا العصبية ، ويتميز هذا الذهان بنقص واضح ومستمر في الذاكرة للأحداث القريبة مع تزييف الواقع fabrication or cofabulation لملئ الفراغ الموجود في الذاكرة ويصاحب هذه الاعراض التهاب الأعصاب المحيطية للأطراف ويتأثر القلب والكبد ايضاً .

- مرض ورنيك: Wernickes disease وهو أحد أضرار الكحول المزمنه ويتميز بأضطراب الرؤية وزغللة النظر nystagmus وضعف العضلات والشلل وازدواج البصر والترنح ataxia وفقدان الادراك للاتجاهات واختلاطات ذهنية وان هذه الأعراض تنجم عن نقص الثايمين المصاحب لتعاطي الكحول .

- العته والخرف الكحولي alcohol demenatia. وهو احد التأثيرات الحادة للكحول حيث يحدث ضمور في الخلايا العصبية للقشرة الدماغية ويتطور لدى المدمنين ليحصل لديهم كل أعراض الاضمحلال العقلي والتدهور الشديد في الشخصية والاضطراب الملموس في الذاكرة .

- العمش amblyopia ويحدث نتيجة ضمور العصب البصري الشديد وقد ينتهي هذا الضمور بالعمى المطبق .

الكحول والحوادث

إن تأثير الخمرة على قيادة السيارات وحوادث الطرق كثيرة ومتعددة وهي من اكبر المشاكل التي تواجه العالم أجمع ولقد شرعت الكثير من الدول قوانيناً تحد من كمية الكحول التي يتناولها الشخص الذي يقود سيارته. وفي واقع الحال ان هناك عاملان مهمان يجب أخذهما بنظر الاعتبار في سائقي السيارات المخمورين ، العامل الأول هو أن الكحول يثبط الوظائف الحسية والحركية . والعامل الثاني هو تدهور القابلية الشخصية على اتخاذ الاحكام والقرارات الصائبة مما يجعل متعاطي الكحول يتصور نفسه بأنه قادر على كل شيء ، أي تزداد لديه روح المجازفة فضلاً عن تدهور الحالة السلوكية للشخص كالرغبة بالتهجم والتصرفات السخيفة واللامبالاة ، وهذه العوامل بلا شك مخيفة عند قيادة السيارات على المخمور وعلى الماره المشاة والعجلات . ان الإحصائيات قد أثبتت التأثير الواضح للكحول في حوادث الطرق فعند دراسة 871 حادثة مروريه في أمريكا مات فيها السائق كانت 74% من هذه الحوادث سببها الكحول وان 13 % بسبب الادمان على الأدوية المخدرة للجهاز العصبي المركزي و 9% نتيجة تعاطي الاثنين معاً . وعموماً أن مشكلة حوادث الطرق لم تكن مشكلة قد حدثت عند بداية تصنيع العجلات بل كانت ظاهرة شائعة في العصور المنصرمة مع راكبي الخيول وسائقي العربات. اما حوادث السقوط من الاعالي والجروح والتعثر نتيجة اختلال التوازن فهي كثيره بين المدمنين .

تأثير الكحول على توازن الماء والشوارد والتوازن الحامضي القاعدي

وهذه التأثيرات هي من تاثيرات الكحول الحادة حيث ان للكحول تأثيراً مدرراً لانه يثبط افراز الهرمون المانع للاباله antidiuretic hormone ، ان فرط توتر سائل الدم وقلة البوتاسيوم والفوسفات والمغنيسيوم شائعة مع تعاطي الكحول . كما ان الكحول يتداخل مع طرح حامض البول uric acid مؤدياً الى ارتفاعه في الدم ، كما ان الكحول يحدث حماض ارتفاع حامض اللاكتيك lactic acidemia .

التأثيرات التغذوية للكحول

- يحدث نقص البروتينات لدى المدمنين على الكحول وان حدوث مرض الكبد الكحولي يعقد صورة نقص البروتين بل وعلاج الحالة . اذ ان اعطاء البروتين لمرضى التليف الكبدي الكحولي ربما يحدث الاغماء الكبدي hepatic .

- يحدث نقص في الفيتامينات الذائبة بالماء لدى الكحولين وان نقص فيتامين B1 او الثيامين أشيع نقص الفيتامينات حدوثاً لدى الكحوليين ، وان النقص يؤدي الى اعتلال الاعصاب المحيطية وتشنج وضعف العضلات والخدر والألم وانخفاض منعكسات الاوتار tendon reflexes . كما ان نقص الثيامين يؤدي الى قصور القلب الذي لا يستجيب جيداً لادوية الدجيتالس digitalis .وان الدراسات التجريبية قد اثبتت ان نقص الثيامين يؤدي الى قلة استهلاك القلب للأوكسجين consumption نتيجة نقص الانزيم المصاحب ثايمين بايروفوسفات coenzym thiamine pyrophosphate.

فضلاً عن ذلك فأن الكحول يحدث نقص النياسين الضروري لتصنيع النيكوتينمايد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الذي يشارك في الأيض والتنفس الخلوي . كما ان الكحول يحدث نقص فيتامينات الرايبوفلافين والبايريدوكسين وفيتامين سي الضرورية لتصنيع الكثير من المصاحبات الانزيمية coenzymes ، ويحدث الكحول نقص حامض الفوليك مؤدياً الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا macrocytic anemia فضلاً عن ذلك فأن الكحول يؤثر على فعالية توليد خلايا الدم hemotopoietic ويعيق أخذ حامض الفوليك . ويزيد من الطرح الكلوي للمغنسيوم كما انه يزيد من طرح البوتاسيوم عن طريق البول فضلاً عما يطرح في القيء مؤدياً الى نقص المغنسيوم والبوتاسيوم .

تأثيرات الكحول على الدم والجهاز القلبي الوعائي

- ان التأثيرات الدموية للكحول لها عدة أسباب تعمل مشتركة في ظهور هذه التأثيرات وهي التغذية الرديئة وفقدان الدم ومرض الكبد الكحولي والكحول نفسه . ان نقص الفوليت ربما يكون السبب الرئيس في الاضطرابات التي تظهر على صورة الدم .

- من التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول انه يرفع الضغط الدموي البابي نتيجة التهاب الكبد ، حيث ان دورة الدم من الأحشاء البطنية الى القلب تصاب بالخلل عندما يرتفع الضغط البابي وتصبح الأحشاء البطنية محتقنة بالدم ومتوسعة ويحدث تضخم الطحال ، كما يحدث الاستسقاء خصوصاً اذا تزامن ارتفاع الضغط البابي مع مرض الكبد الكحولي وانخفاض ألبومين الدم .

- ان تعاطي الكحول يؤدي الى رفع الكلسريدات الثلاثية مع فرط دهون الدم نوع IV لان مرض الكبد الكحولي يبدأ بارتشاح دهني ويبدو ان فرط الكلسريدات الثلاثية في الدم المتسببة عن الكحول هي من اولى أسباب إصابة الكبد والقلب المرافقة للكحول . حيث ان فرط الدهون تزيد من احتمالية اصابة القلب بالامراض الاختناقية Ischemic heart diseases كأحتشاء العضلة القلبية والجلطة التاجية ، فضلاً عن ذلك فأن الكحول يؤدي الى اقلال فعالية البطين ويقلل من قدرة العضلات القلبية على اخذ الأحماض الشحمية الحرة ، ويزيد من اخذ الكلسريدات الثلاثية ويحدث اذىً للعضلات القلبية ويحدث اضطرابات في نسق او نظامية القلب . ويشارك الكحول في هذه الاضرار فرط الدهون ونقص الفيتامينات ونقص البروتين واضطراب توازن الماء والشوارد . ومن الجدير بالذكر ان نسبة حدوث ارتفاع ضغط الدم يزيد ثلاث اضعاف لدى المدمنين عن الذين لا يتعاطون الكحول .

تأثيرات الكحول على العضلات الهيكيلة

لوحظ ان الادمان على الكحول يُحدث ضعف في العضل واستسقاء عضلي مع تشنجات عضلية مؤلمة . ولوحظ ان تعاطي الكحول يؤدي الى ارتفاع مستوى أنزيمات العضل aldolase و phosphokinase التي تعتبر السبب في حدوث الاستسقاء والضعف العضلي والآلام العضلية . فيما تحدث الكميات الكبيرة من الكحول ظهور البروتين العضلي بكميات كبيرة في البول myoglobinurea .

الكحول وضعف المناعة وزيادة نسبة حصول الاخماج

ان التعاطي الحاد والمزمن للكحول يقلل من مقاومة الشخص للأمراض البكترية والفطريه.

الكحول والسرطان

لوحظ ان نسبة حدوث بعض السرطانات لدى المدمنين اكثر من نسبة حدوثها لدى الذين لايتعاطون الكحول خصوصاً سرطان الفم والبلعوم والحنجرة والمرئ والكبد .

تأثيرات الكحول على اجهزة التكاثر

لوحظ ان الإدمان على الكحول يؤدي الى العنة في الذكور وقد وصلت نسبة حدوث العنة بين المدمنين على الكحول في بغداد الى 78.9 % وفي العديد من الدراسات المختبرية ظهر ان نسبة حدوث العنة يعتمد على تركيز الكحول في الغذاء وطول فترة إعطائه ، ويؤدي الكحول الى حصول تغيرات نسيجية واسعة في الخصى تتضمن تحطم الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية وتقشر ونزول النطف غير البالغة الى تجاويف النبيبات وتنكس الأنسجة البينية وانخفاض محتوى البربخ من النطف وقلة قابلية النطف على الاخصاب وزيادة في نسبة حدوث التشوهات النطفية وكانت هنالك علاقة طردية بين شدة هذه التأثيرات ومقدار الجرعة من جانب وطول فترة إعطائها من جانب آخر . كما ظهر ان إدمان الكحول يؤدي الى غلق الاسهر . وقد وصلت نسبة تركيز الكحول في السائل البروستاتي الى تركيزه في الدم 5ر0 : 2ر1 وكان هذا التركيز من الكحول في السائل البروستاتي كافٍ لاثباط حركة وحيوية النطف . وقد سجل العديد من الباحثين ان الكحول يؤدي وبعدة آليات الى خفض منسوب هرمون التستستيرون حيث انهُ يؤثر على محور(تحت المهاد –النخامية –الخصى) مثبطا افراز هذا الهرمون كما انه يؤثر على الانظمة الانزيمية المسؤولة عن استقلاب هذا الهرمون مثل 5-α A ring reductase و aromatase و cytochrom P450 مؤديا الى سرعة تصفية البلازما منه وقُصر فترة فعله الوظيفي . كما يؤثر الكحول على فعالية الانزيم الخصوي Δ^5 β dehydrogenase المستخدم في صناعة التستستيرون . ، كما سجل لدى

المدمنين قلة قطر القضيب عند الانتصاب ، وقد اظهرت الدراسات التجريبيه ان الكحول يؤدي الى انخفاض احجام المبايض والارحام وقنوات فالوب وفقدت المبايض الفعل النخامي عليها فقد إفتقدت الأجسام الصفراء والنزفية وكانت الحويصلات المبيضية صغيرة ولم تظهر عليها معالم النضج كما احدث الكحول انخفاضاً في مناسب هرمونات الاستروجين والاسترادايول .

تأثيرات الكحول على الأجنة

اما تأثيرات الكحول على التطور الجنيني فقد ذكر ان Sullivan عام 1899 اول من اشار الى ولادة أجنّة مكرمشة ومجعدة وغير تامة النمو من قبل النساء المدمنات على الكحول ومن ثم ظهرت العديد من البحوث في هذا الجانب حيث تم إحداث طفرات مميتة متغلبة في أجنة أناث الفئران بأدمانها على الكحول وقد عُدّت هذه الظاهرة سبباً للأجهاض المبكر في الأناث المدمنات، كما اثّر حضن الخلايا الجنينيه في الزجاج <u>In Vitro</u> مع الكحول على التمايز diffferentiation وأعاق تكاثرها وأدى الى انخفاض المحتوى الكلي للأجنة من البروتين والحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA ، ولخطورة هذه الظاهرة فقد أُجريت العديد من المسوحات ، وأُجمِلت جميع المظاهر الجنينية الممسوخة بالكحول تحت اسم متلازمة الكحول الجنينية وتضمنت هذه المظاهر التي قد لا تظهر جميعها على الجنين بعدم انتظام دوران الرأس وصغر شق العين وصغر الانف وعدم وضوح الحرفين العمودين بين الأنف والفم وضيق الشفة العليا وصغر الذقن وتفلطح الوجه وهطول الأجفان والحوَل وتشوه طبيعية خطوط راحة اليد . كما عانى بعض الأجنة من تشوهات المفاصل وتشوهات في الأعضاء التناسلية وتشوهات قلبية في 30% ممن يعانون من هذه المتلازمة ، ورافقت هذه المتلازمة أعراض عصبية تمثلت بالتخلف العقلي والأرتجاف وقلة الانتباه وعدم انتظام الموجات الدماغية ، وكانت المواليد تعاني من عدم الرغبة في الرضاعة .

التسمم بالكحول Alcohol intoxication

تظهر اعراض التسمم بالكحول مع تركيز 500 ملغم /لتر في الدم (0,05%) , وتحدث الاضطرابات الحركية والنفسية الشديدة مع تركيز 1000 ملغم / لتر في الدم (0,10%) . ويحصل التسمم الشديد مع التخدير الكامل مع التركيز 2500 ملغم / لتر في الدم وان الموت غالباً يحدث نتيجة تثبيط مركز التنفس في النخاع الشوكي . يعالج التسمم بالكحول بالتنفس الاصطناعي واعطاء السوائل الوريدية والديلزة الدموية . فيما لم تثبت جدوى استخدام الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومضادات الافيونات مثل النالوكسان .

التعود على الكحول والاعراض الانسحابية

مع التعاطي المستمر للكحول فان تراكيز متصاعدة منه تصبح ضرورية لاحداث ذات التاثير بسبب تسارع الاكسدة في الكبد فضلاً عن التحمل الوظيفي functional tolerance للجهاز العصبي والتي تحدث بسبب تغير حساسية الجهاز العصبي .

الكحول يثبط الفعالية الذاتية في اجزاء كثيرة من الدماغ لذا فأن الانسحاب من الكحول يؤدي الى ظهور اعراض انسحابية withdrawal منها فرط التهيج وتضخم المنعكسات والارق والارتعاش والشد العضلي وتعرق وبرودة الجلد والتقيئ والعطش وربما في الحالات الشديدة قد تحصل الاختلاجات . على أي حال ان اعطاء الفينوثيازينات او الكلوروديازيبوكسايد او الديازيبام يؤدي الى تخفيف الاعراض الانسحابية .

داي سلفرام Disulfiram

وهو دواء يثبط الانزيمات الكبدية التي تؤيض الاستلدهايد الى اسيتيت لذا فانه يؤدي الى تجمع الاستلدهايد في الدم والانسجة عند اعطائه للمدمنين على الكحول مؤدياً الى حصول التسمم بالالدهايد ، وخلال دقائق فان الشخص يبدو محمراً وساخناً ومزرقاً ويزداد النبض

والضخ القلبي وتزداد سرعة التنفس ويعتقد ان ذلك ناجماً عن ان الاستلدهايد يؤدي الى زيادة تحرير أمينات الكتيكول من النهايات الودية .

داي سلفرام

لكن الداي سلفرام يثبط الدوبامين بيتا هايدروكسيلز لذا فانه يخفض منسوب أمينات الكتيكول بعد 30-60 دقيقة مؤدياً الى هبوط سريع وواضح في الضغط والاصفرار والقيئ وربما يستمر ذلك لساعتين وربما يكون حاداً وربما قاتلاً . ان الكحولين الذين يعطون الداي سلفرام يصبحون يخافون من هذه التاثيرات مما يدفعهم الى ترك الكحول . وربما يكون الكالسيوم كاربامايد calcium carbimide والتولبيوتاميد tolbutamide لها نفس تاثيرات الداي سلفرام ولكن اقل حدة . ويجب ان يوصى المرضى الذين يتعاطون هذه الادوية بعدم تعاطي الكحول معها .

محفزات الجهاز العصبي المركزي Central nervous system stimulants

ان الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي هي لادوية التي يترواح فعلها بين رفع درجة اليقظة ، والعصبية، والقلق ،وربما الاختلاجات . وعموما فان فرط التهيج الذي يصاحب اعطاء بعض الادوية (سوى كان مطلوبا او عرضيا ناجماً من اعطاء بعض الادوية) ينتج عن التغير

في التوازن المرهف بين النواقل المحفزة والنواقل المثبطة للجهاز العصبي المركزي ، لذا فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعمل بواحدة او اكثر من الاليات التالية

1- تنشيط عمل النواقل العصبية المحفزة او تحفيز تصنيعها وافرازها
2- اثباط او مضاددة النواقل العصبية المثبطة او منع تحررها .

وبالرغم من ان محفزات الجهاز العصبي المركزي قد تحدد استخدامها حاليا غير انها استخدمت لفترة طويلة كمحفزات تنفسية في علاج التسمم بالجرع الكبيرة الحادة لمثبطات الجهاز العصبي المركزي (مثل الباربجيوريت) وقد تحدد استخدامها حتى في هذا الجانب كونها:
اولاً : غير فعالة في عكس التأثيرات السمية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ثانياً : لان فعلها قصيراً مقارنة بفترة فعل المثبطات .

ثالثاً : لكون الجرع المطلوبة من محفزات الجهاز العصبي المركزي لعكس بعض التأثيرات الفسلجية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي قريبة من الجرع المحدثة للاختلاجات ولانظامية القلب وفي بعض الحالات فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعقد الصورة السريرية للمريض لانها تحدث عواقب مهددة للحياة وخطيرة .

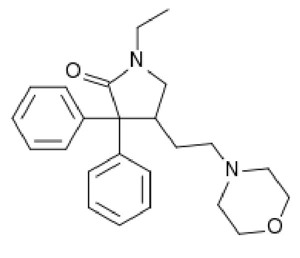
رابعا : فان مما قلل من استخدام محفزات الجهاز العصبي المركزي هو ظهور آليات اكثر أماناً في مداراة المريض مثل (الحفاظ على التنفس ، ورفع ضغط الدم الذي ينخفض مع التسمم بالمثبطات) .

خامسا : فضلا من سوء استخدام وادمان بعض محفزات الجهاز العصبي المركزي لاحقاً مثل (الامفيتامين) قد دفع الى الحد من استخدامها ايضا .

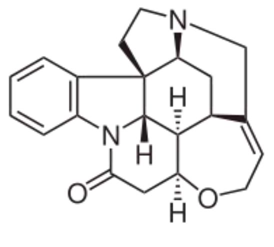
تقسم محفزات الجهاز العصبي المركزي الى :

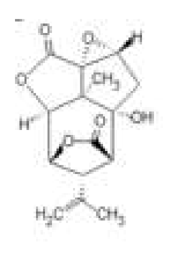
1-المحفزات المنشطه Analeptic Stimulant وتضم

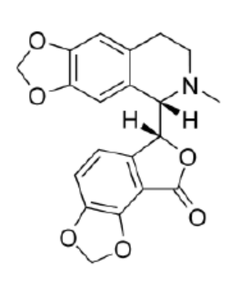
Doxapram	دوكسابرام
Nikethamide	نكثمايد
Pentylene tetrazol	بنتلين تترازول
Strychnine	ستركنين
Pictrotoxin	بكروتوكسين
Becuculline	بكيوكيولين



دوكسابرام **نكثمايد** **بنتلين تترازول**







ستركنين **بكروتوكسين** **بكيوكيولين**

Psychomotor stimulants المحفزات الحركية النفسية

Amphetamine	الأمفيتامين
Methyamphetamine	ميثا أمفيتامين
Methyl phenidate	مثيل فنيديت

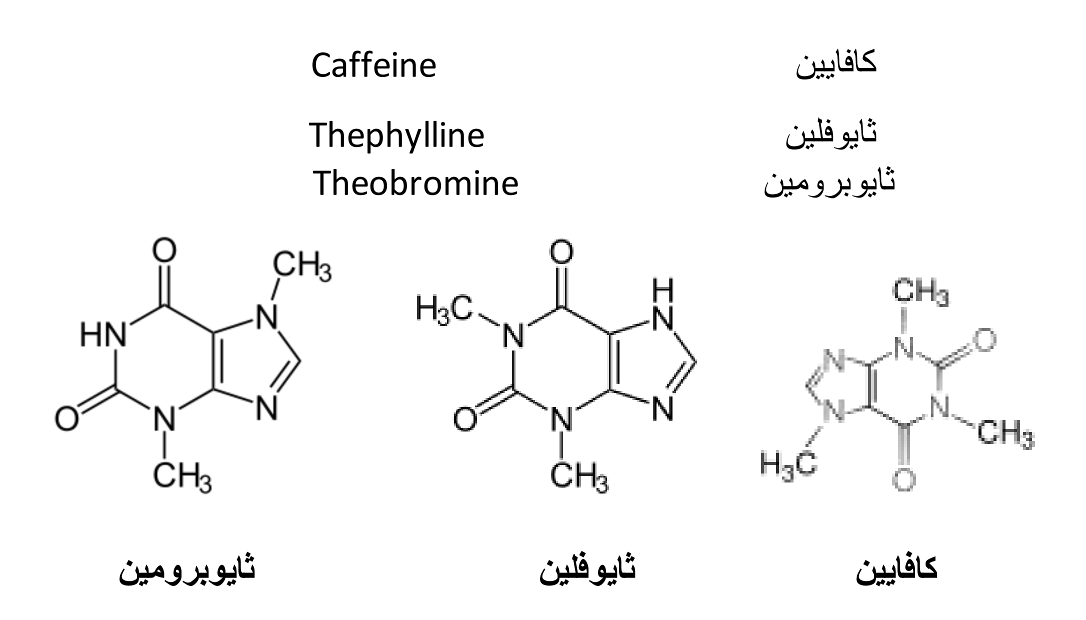
Pemoline	بيمولين
Ephedrine	افدرين
Phentermine	فنترمين
Fenfluramine	فنفلورامين
Phenylpropanolamine	فنيل بروبانولمين

بيمولين **مثيل فنيديت** **ميثا أمفيتامين** **أمفيتامين**

فنيل **فنفلورامين** **فنترمين** **افدرين**

بروبانولمين

Methyl xanthines -3 مركبات المثيل زانثين



المحفزات المنشطه Analeptic Stimulants

وهي مجموعة متفرقة من الكيمياويات تضم مجموعة من القلويدات النباتية مثل البكروتوكسين والستركنين ومواد مصنعة مثل بنتلين تترازول والدوكسوبرام. جميع هذه المركبات تمتص عن طريق الفم ولها فترة فعل قصيرة واغلبها تؤيض في الكبد وبعضها يطرح غير متأيض في البول .

يعرف ان ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA يعمل على اقينة الكلورايد مؤديا الى دخول الكلورايد الى داخل الخلية العصبية وفرط الاستقطاب hyperpolerization ويبدو ان مستقبل الكابا نوع A ($GABA_A$) هو الذي يتوسط هذا الفعل وان حركة الكلورايد عن طريق هذه القناة يسيطر عليها بثلاث مناطق ارتباط هي منطقة ارتباط الكابا ومنطقة ارتباط البنزوديازبينات Benzodiazepines binding site ومنطقة ارتباط البكروتوكسين picrotoxin binding site . ان البنزوديازبينات والكابا عند ارتباطها تسهل دخول الكلورايد عن طريق مستقبلات $GABA_A$ وهذا الفعل من الممكن ان يضادد بالبنتلين تترازول وربما بمركبات المثيل زانثين. اما البكروتوكسين فعند تفاعله مع منطقة ارتباطه على مستقبل$GABA_A$

فانه يؤدي الى غلق دخول الكلورايد . اما المركبات الاخرى – وفضلا عن الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازبينات – فان الباربجيوريت والكحول ايضا تؤدي الى زيادة دخول الكلورايد .

وعموما فان دخول الكلوريد تحت فعل الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازبين والباربجيوريت والكحول يؤدي الى فرط استقطاب العصب (زيادة الشحنة السالبة) ويزيد من مقاومة العصب على اخذ التحفيز ودخوله في جهد الفعل action potential لذا فان المركبات اعلاه تعد مثبطة للجهاز العصبي المركزي . اما الادوية التي تضادد هذه الالية او تغلق أقنية الكلوريد فانها تجعل العصب مستعداً لاخذ الحوافز والدخول في جهد الفعل action potential ذلك لان جهد الراحه resting potential يكون اقل سلبية وتصبح من السهولة دخول العصب في جهد الفعل .

الستركنين محفز مركزي بآلية عمل مختلفة اذ انه يعمل مضادد تنافسي فيما بعد التشابك للناقل العصبي الكلايسين . الكلايسين مثل الكابا ، ناقل عصبي اثباطي ولكن ليس في الدماغ بل في الحبل الشوكي . الكلايسين يتوسط اثباط اعصاب الحبل الشوكي وينظم منعكسان جذع الدماغ والحبل الشوكي لذا فان الستركين يعاكس هذا الاثباط مما يؤدي الى تضخم منعكسات الحبل الشوكي وجذع الدماغ .

تستخدم المحفزات المنشطه analeptic stimulants كعلاج دوائي عند تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

الدوكسبرام :

يستعمل الدوكسبرام احيانا لمضاددة التثبيط التنفسي الذي يحدث بعد التخدير الجراحي ، يعطى الدوكسبرام كجرعة وريدية واحدة 5و0 – 1 ملغم/كغم من الوزن او يقسم على جرع تعطى كل 5 دقائق لغاية 2 ملغم/كغم او بالارتشاح الوريدي 5 ملغم/دقيقة لعلاج الاثباط التنفسي بعد

التخدير الجراحي وللدوكسبرام فترة فعل قصيرة 3-4 دقائق وربما يحدث اعراض جانبية نتيجة تحفيز الجهاز العصبي الودي ومن هذه الأعراض ارتفاع الضغط .

كما ويستخدم احيانا في مرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructire pulmonary disease .

البنتلين تترازول

يستخدم البنتلين تترازول تجريبيا لاحداث النوبات الصرعيه ، فيما يستخدم الستركنين تجريبيا ايضا لدراسة أليات الجهاز العصبي المركزي كونه يعمل كغالق نوعي لمستقبلات الكلايسين .

اغلب محفزات الجهاز العصبي المركزي ربما تحدث اختلاجات نعقبها غيبوبه ومن ثم الموت. يستخدم الديازيبام والكلونازيبام لمنع اختلاجات الستركنين كما تستخدم الباربجيوريت لعلاج زيادة الجرعة في جميع المحفزات المنشطه analeptic stimulant .

المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulant

مركبات الامفيتامين (الأمفيتامين، الميثاأمفيتامين ، مثيل فنيدين) تمتص بشكل جيد عن طريق الفم . وهناك عدة طرق أيضية لهذه المركبات وعموما فان هناك نسبة منها تنزل في البول غير مؤيضة . ان هذه المركبات تسهل النقل الادرينالييني المحيطي والمركزي .فضلا من ان لها فعلا محفزا لتحرر أمينات الكتيكول ، والتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين والسيرونين واثباط أنزيم الأوكسديز احادي الامين MAO .

ان الاستخدام السريري لهذه الادوية محدودا . وان فائدتها تكاد تقتصر على استخدامها في متلازمة فرط الحركة hyperkinetic syndrome في الاطفال (قلة الانتباه مع فرط الحركة) . كما يعطى لعلاج الخدار Narcoleps ونوبات النوم اثناء النهار مع الفقدان

المفاجئ للشد العضلي cataplexy وتعالج بالامفيتامينات ومثبطات خميرة الاوكسيديز احادي الامين . كما ان الامفيتامينات تستخدم لعلاج السمنة حيث ان لها تأثيرا مقللا للشهية ولكن لامكانية التعود عليها وادمانها فضلا عما تحدثه من الارق فقد أبعدت عن الاستخدام لتخفيف الوزن .

ان التأثيرات الجانبية لهذه الادوية مرتبطه بتحفيزها للجهاز العصبي المركزي وتتضمن حالة النشوه والدوخة والارتعاش والهيجان والارق وقد تحدث الاختلاجات والغيبوبة . كما ان هذه الادوية تعد ايضا محفزات قلبية وربما تسبب الصداع والخفقان ولانظامية القلب والم الذبحة الصدرية .

3- مركبات الزانثين Xanthines

لهذه المركبات خصائص دوائية متعددة وهي نادرة الاستخدام كمحفزات للجهاز العصبي المركزي وهي من المركبات الموجودة في العديد من المشروبات ومنها الكوكا والشاي والقهوة وان الهدف من الاستخدام الشعبي لهذه المشروبات هو تحفيز الجهاز العصبي وزيادة اليقضة وطرد الرغبة في النوم .

ان ثلاث زانثينات مهمة دوائيا هي الكافايين والثيوفلين والثايوبرومين وكلها عبارة عن قلويدات طبيعية لبعض النباتات وهي تمتص سريعا من الجهاز الهضمي .

ان الزانثينات تحدث تحفيز للجهاز العصبي المركزي اما بالتأثير المباشر بغلق التأثير المثبط للادنوسين على الخلايا العصبية او بمضاددة التأثير المثبط ماقبل المشبكي للادنوسين على تحرر الناقل العصبي التحفيزي (مثل الاستيل كولين) الذي تحدثه الادنوسين (المادة البيورينية) من خلال مستقبل البيويرين A1 (A1 subtype of purine receptor) كما يظهر ان الكافايين يرتبط بمنطقة ارتباط البنزوديازبينات على قنوات الكلورايد مانعا دخول الكلورايد ، أي مثل فعل المحفزات المنشطه analeptic stimulants .

ربما تستخدم هذه المركبات في تحفيز الجهاز العصبي لعلاج تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي . كما ان الكافايين يعطى عند التسمم الكحولي الحاد . ولكن غالبا ماتستخدم هذه المركبات كمرخيات للقصبات الهوائية في نوبات الربو كما ان لها تأثيرا مدررا ، وللثايوفلين استخدامات محدودة في عسر التنفس dyspnea المصاحبة لعجر القلب حيث يكون تأثيره ناجم عن التحفيز القلبي فضلا عن ازالة التقلص القصبي .

التأثيرات الجانبية تتضمن العصبية والارق وفي الحالات الشديدة الهذيان وسرعة القلب ولانظاميتة . علما ان هذه المركبات من المركبات التي تقترب فيها الجرعة العلاجية من الجرعة السميه (ذات دليل علاجي واطئ Therapentic index)

مستحضرات الكافايين : حضر الدواء على شكل حقن عضليه ووريديه 125 ملغم /ملم (أمبول 2 مل) ، كما حضر الكافايين على شكل حبوب تحوي 100 و 200 ملغم وكبسول بطيئ التحرر 200 و250 ملغم . كما ان الكافايين يضاف الى المسكنات مثل الساليسليت والأسيتامينوفين ، ولعلاج الشقيقة يضاف مع الأركوتامين كما في الكافركوت cafergot وفي هذا المستحضر يعتقد ان قبض كل من الاركوتامين والكافايين للأوعية الدماغية يؤدي الى ازالة الألم .

مضادات الذهان ، المنعشات العصبية ، مضادات الشيزوفرينيا

antipsychotic , Neuroleptic , antischizophrenic drugs

وتسمى هذه الادوية ايضا المطمئنات الكبرى major Tranqulizers وتستخدم هذه الادوية لعلاج الشيزوفرينيا بشكل رئيسي كما انها فعالة في علاج الهوس manic state والهذيان delirium

آليات عمل مضادات الذهان : تتضمن التاثيرات الدوائيه لمضادات الذهان العديد من الاليات :

- **غلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ Dopamine receptor – blocking** :

لوحظ ان الدوبامين له خمسة مستقبلات D1,D2,D3,D4,D5 حيث ان D1 و D5 تحفز انزيم الادنيليل سايكليز فيما تثبط مستقبلات D2 و D3 و D4 انزيم الادنيليل سايكليز ، ان مضادات الذهان تغلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ والانسجة المحيطية وان الفتها متفاوتة للارتباط

بمختلف المستقبلات الدوبامينية . وان فعاليتها المضادة للذهان ترتبط بشكل مباشر بقدرتها على غلق مستقبلات D2 الدوبامينية في الجهاز الحوفي الاوسط mesolimbic system في الدماغ .

- غلق مستقبلات السيروتونين في الدماغ serotonin (5HT) receptor – blocking

ان الادوية الجديدة يبدو انها تحدث جزء من فعلها المضاد للذهان من خلال اثباط السيروتونين ، فدواء الكلوزابين clozapine له ألفة عالية للمستقبلات الدوبامينية D1,D2,D4 وكذلك لمستقبلات السيروتونين $5\text{-}HT_2$ والمستقبلات الكولينية المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية لكن مع ذلك فانه غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ، غير ان الرسبريدون risperidone يغلق مستقبلات السيروتونين $5HT_2$ بشكل متغلب مقارنة بغلقه لمستقبلات الدوبامين D2 ، فيما وجد ان دواء الايربيبرازول airpiprazole هو شاد جزئي partial agonist لمستقبلات الدوبامين D2 و السيروتونين $5\text{-}HT_{1A}$ ويغلق مستقبلات السيروتونين $5\text{-}HT_{2A}$ ان ذلك قد اعطي انطباعا ان للناقل العصبي السيروتونين دوارا في الحيثيات الكيميوحيوية التي تسبب الذهان .

الادوية التي تستخدم في علاج الذهان :

توجد عدة مجاميع من الادوية تستخدم في علاج الذهان ومنها

- مركبات الفينوثيازين phenothiazines وتقسم الى :

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيبرازين الجانبية مثل اسيتوفينازين ، فلوفينازين ، برفينازين ، تراي فلوبيرازين .

- والفينويثازينات ذات السلسة الأليفاتية الجانبية مثل كلوربرومازين ، برومازين

- الفينوثيازينات ذات سلسة البيبردين الجانبية مثل ميزوريدازين ، ثايوريدازين .

- مركبات الثايوزانثين thioxanthenes

- مركبات البيوتروفينون Butyrophenone

- ادوية اخرى (مضادات الذهان اللانمطية) مثل كلوزابين clozapine ، اولازبين olazapine ، رسبيريدون risperidon ، ايربيبرازول airpiprazole وغيرها

من خلال الصيغة التركيبية للكلوربومازين (مجموعة الفينوثيازينات) وهالوبريدول (مجموعة البيوتروفينون) فان اضافة مجموعة $N(cH_3)_2$- على السلسة الجانبية واستبدال ذرة الكلور في نواة البنزين بمجموعة اخرى يعطي فينوثازينات اخرى مثل الثايوريدازين thioridazine ، التراي فلوبيرازين trifluoperazine ، الفلوفينازين fluphenazine ، كما ان استبدال النايتروجين (N) في نواة الفينوثيازينات بالكاربون ثنائي الاصرة يعطي مجموعة الثايوزانثين مثل دواء الثايوتكسين thiothexene ، كما ان الاستبدالات على تركيب الهالوبريدول ادى الى انتاج الدروبريدول droperidol ، البنفلوريدول penfluridol ، سبيبرون spiperone ، فلوسبرلين fluspirilene وبيموزايد pimozide .

التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان

ان جميع التأثيرات الدوائية والتأثيرات الجانبية لمضادات الذهان تتماشى مع نظرية ان هذه الادوية تحدث فعلها من خلال غلق المستقبلات الدوبامينية في الجهاز العصبي المركزي ، حيث ان الاعصاب التي تعمل بالدوبامين تتضمن

- اعصاب الماده السوداء – النواة المذنبه nigro caudal واعصاب الماده السوداء – اللحاء nigro putamen

- الاعصاب التي تربط المادة السوداء بالقشرة الماغية
- اعصاب النواة المقوسه arcute neurous في الغدة تحت المهاد
- اعصاب الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي mesolimbic system
- الاعصاب في قاع البطين الرابع (قرب مركز القيء)

ادوية الذهان تغلق مستقبلات D2 بشكل خاص فتؤدي الى مجمل الفعاليات الدوائية والاعراض الجانبية .

1-تأثيراتها المضادة للذهان

كل مضادات الذهان تقلل الهوس والهذيان الذي يرافق الشيزوفرينيا بغلق مستقبلات الدوبامين في الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي

غير ان الاعراض مثل عدم الاستمتاع بالمحفزات ذات الطبيعه المفرحة ، واضطراب التركيز واضطراب الادراك cognitive impairment لا تستجيب كثيرا لمضادات الذهان النمطية ، ان مضادات الذهان (بالمقارنة مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي) كالباريجيوريت لا تثبط الفعاليات الذهنية intellectual functions للمريض . وان التأثيرات المضادة للذهان لهذه الادوية تحتاج الى عدة أسابيع لكي تظهر .

2- التأثيرات خارج الهرمية Extrapyramidal effects

ان الاعراض المشابهة للباركنسون تحصل عند العلاج طويل الامد بأدوية مضادات الذهان والتي تحدث نتيجة غلق المستقبلات الدوبامينية في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط (العقد القاعدية) وتعد هذه التأثيرات اعراضا جانبية لا ستخدام مضادات الذهان .

3- التأثيرات المضادة للقيء

باستثناء الثايوريدازين thioridazine فان مضادات الذهان لها فعلا مضادا للقيء ناجم عن اثباطها مستقبلات الدوبامين D2 في منطقة قداح المستقبل الكيمياوي chemoreceptor trigger zone في النخاع حيث يستخدم (الميكلوزين meclizin في علاج القيء المصاحب للدوار vertigo ويستخدم البروميثازين promethazine في علاج دوار السفر motion sickness ولكن يفضل عليه السكوبلامين . كما يستخدم الدومبريدون domperidone والهالوبريدول halopritol والبروكلوبيرازين prochloperazine لعلاج القيء الناجم عن استخدام الادوية المضادة للسرطان الكيمياوية cancer chemotherapy ويستخدم الثاي اثيل ببرازين thiethylperazine والدومبريدون domperidone في علاج القيء الناجم عن المداواة الاشعاعية radiation therapy وعموما فان مضادات الذهان اللانمطية atypical التي وصفت سابقا لا تمتلك فعالية مضادة للقيء .

4- التأثيرات المضادة للكولين على مستقبل المسكريني

بعض مضادات الذهان خصوصا الثايوريدازين thioridazine والكلوبرومازين chlorpromazine والكلوزابين clozapine والاولازابين olazapine لها فعالية مضادة للكولين على المستقبلات المسكرينية ويؤدي تعاطيها الى ظهور الاعراض الجانبية الكولينية مثل اضطراب الرؤية وجفاف الفم ،النعاس ،الاختلاط الذهني والامساك وارتداد البول نتيجة اثباط حركات العضلات الملساء في المسلك المعوي والبولي .

5- الفعاليات الاخرى

مضادات الذهان قد يؤدي الى انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypertension نتيجة غلق مستقبلات الفا الادرينالية . كما انها قد تغير الية تنظيم حرارة الجسم (تتغير درجة حرارة الجسم بناءا لدرجة حرارة البيئة) poikilothrenia ، كما ان النعاس والنوم يحدث مع

بعض مضادات الذهان التي لها فعل غالق للمستقبلات الهستامينية نوع H1 مثل كلوربرومازين chloramazine وكلوزابين clozapine .

كما ان مضادات الذهان النمطية (القديمة) تحدث تأثيرات جانبية كبيرة على الغدد الصماء فانها تحدث انقطاع الحيض بسبب ارتفاع البرولاكتين ، فحص حمل موجب كاذب ، وزيادة الرغبة الجنسية لدى النساء ويحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء في لرجال . ان بعض هذه التأثيرات يعود الى غلق مستقبل الدوبامين D2 والبعض الاخر يعود الى زيادة استقلاب التستستيرون الى استروجين.

الاستخدامات الدوائية

- علاج الذهان (الشيزوفرينيا)

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج الشيزوفرينيا ولكن لايستجيب جميع المرضى بشكل متساوي لها ، كما ان من النادر ان تؤدي هذه الادوية الى استعادة السلوك السوي للمرضى، ان الادوية التقليدية اكثر فعالية في علاج مايسمى بالاعراض الايجابية positive symptoms اعراض الهلوسة والاضطراب الفكرية . اما الادوية الجديدة التي تملك فعالية غالقة لمستقبلات السيروتونين فقد تكون فعالة لدى المرضى الذين لم يستجيبوا للادوية التقليدية كما انها افضل في علاج مايسمى بالاعراض السلبية negative symptoms مثل التقلبات العاطفية وفقدان القدرة للتواصل والارتباط بالمجتمع .

- لعلاج القيء

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج القيء الدوار او الدوخة ، القيء المصاحب لدوار السفر، القيء الناجم عن المداواة الكيمياوية او الاشعاعية للسرطان وكما وصف سابقا .

- استخدامات اخرى ، ان مضادات الذهان

- تستخدم كمطمئنات tranquilizers للسيطرة على الهيجان agitation ،السلوك التخريبي disruptive behavior
- تستخدم مع المسكنات المركزية لعلاج الآلام المزمنة المصاحبة للقلق او العصاب الشديد
- تستخدم في علاج الفواق hiccups

الحركية الدوائية

عموما بعد الإعطاء الفمي فان مضادات الذهان متفاوتة في امتصاصها ، كلها تعبر حاجز الدم – الدماغ ولها حجم توزيع عالي وترتبط أغلبها ببروتينات البلازما بنسب عالية وتؤيض في الجهاز المايكروسومي في الكبد وبعض هذه المؤيضات فعالة مثل 7-هايدروكسي كلوربرومازين ، والهالوبريدول المختزل ولا تعتبر هذه المؤيضات ذات اهمية كبيرة في العلاج باستثناء الميزوريدازين mesoridazine المؤيض الرئيسي للثايوريدازين thioridozaine والذي يعتبر اكثر فعالية من الدواء الاصلي واغلب تأثير الدواء يعود له ، كما ان القليل من مضادات الذهان تطرح غير متأيضه لان جميع الادوية تقريبا تؤيض بشكل كامل الى مؤيضات اكثر قطبية ، لوحظ ان الكلوربرومازين يطرح في البول لمدة اسابيع بعد الجرعة الاخيرة من الاستخدام المطول وان انتكاس المريض بعد العلاج ربما يحصل قبل مرور ستة اسابيع من قطع العلاج .

وسنتناول بعض افراد العوائل الدوائية التي تستخدم في علاج الفصام بتفعيل اكثر

الفينوثيازينات :

الكلوربرومازين chlorpromazine :

يمتص ببطئ وبشكل غير منتظم ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 2-4 ساعات وعمر نصف الدواء 15-30 ساعة ، ويؤيض الكلوربرومازين في الكبد بالاكسدة والاقتران بحامض

الكلوكورونك ويطرح مع البول متأيضا وغير متأيض . التركيز العلاجي للكلوروبومازين في الشيزوفرينيا 30-300 نانوغرام / ملم^3 في الدم .

الكلوربرومازين

يستخدم الكلوربرومازين لعلاج الفصام الحاد بجرعة 50-200 ملغم يوميا وتقسم الجرعة الى ثلاث مرات في اليوم كما يستخدم لعلاج الهوس والتسمم بالباريجيوريت والامفيتامينات ويستخدم لايقاف الغثيان والقيء الناجم عن اضطرابات الجهاز الدهليزي في الأذن والمداواة الكيمياوية والاشعاعية .

جدول رقم 14: مضادات الذهان واقل جرعه مؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه

الدواء	اقل جرعة مؤثرة علاجيا / ملغم	المدى الاعتيادي للجرعةاليومية /ملغم
Chloromazine	100	1000-100
Thioridazine	100	800-100
Mesoridazine	50	400-50
Trifluoperazine	5	60-5
Perphenazine	10	64-8
Fluphenazine	2	60-2
Thiothixene	2	120-2
Haloperidol	2	60-2

160-20	10	Loxapine
160-20	10	Molindone
600-300	50	Clozapine
30-10	5	Olanzapine
800-150	150	Quetiapine
16-4	4	Risperidone
160-80	40	Ziprasidone
30-10	10	Aripiprazole

كما يستخدم في أدوية ماقبل التخدير لتأثيره المهدئ والمضاد للقيء والخافض للحرارة ويستخدم في معالجة الاعراض النفسوجسمانية ومعالجة الفواق hiccup

يحضر الكلوربرومازين على شكل حبوب 25 ، 50 ، 100 ملغم وامبولات(5 مل) 25 ملغم /مل وشراب اطفال 25 ملغم /5 مل وعلى شكل تحاميل 100 ملغم / تحميله (الجرع المؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه لمضادات الذهان تظهر في جدول رقم 14) .

التأثيرات الجانبية

ربما يحدث الكلوربرومازين انخفاض ضغط الدم وتسارع القلب ، جفاف الفم ، والامساك وزغللة الرؤية وارتداد البول وتضخم البروستات وتسمم كبدي يتضمن اضطراب وظائف الكبد واليرقان ، كما يحدث الكلوربرومازين النعاس ويحدث تنبيه الجهاز خارج الهرمي extra pyramidal مؤديا الى ظهور اعراض باركنسونية .

يتداخل الكلوربرومازين دوائيا مع الادوية التي تنشط الانزيمات الكبدية او تعمل حثا انزيميا مثل مثبطات الجهاز العصبي المركزي كبعض مضادات الصرع مثل كاربامازبين وبعض

المنومات مثل الباربجيوريت ومضاد السل الريفامبسين ، فيما يتقوى تأثيره بالادوية المثبطة للانزيمات الكبدية مثل الكلورمفنيكول ، وموانع الحمل الفمية ، كما ان جميع مثبطات الجهاز العصبي المركزي كالمورفينات والبنزوديازبينات والباربجيوريت تزيد من فعله المنوم .

كما ان فعله الكوليني يتأثر بالادوية الكولينية او المضادة للكولين وان فعله الغالق لمستقبلات الدوبامين يتداخل مع الادوية الادرينالية او مضادات الادرينالين .

برومازين promazine :

يستخدم في علاج الذهان والاضطرابات العقلية ، والهيجان لدى الشيوخ ، والقيء .

الدواء محضر على شكل حبوب 10 ،25 ، 50 ،100 ملغم ، ومستحضر للحقن العضلي 2 مل يحتوي كل 1 مل على 50 ملغم ، وشراب 50 ملغم / 5 مل للاستخدام لدى الشيوخ والاطفال . جرعته 25-100 ملغم ثلاث مرات يوميا ويعطي شرابا للاطفال 1-2 مل وللشيوخ 5 مل .

برومازين

ثايوريدازين thioridazine :

يستخدم في علاج الاضطرابات السلوكية والأرق والهيجان وتأتأة الكلام ويستخدم في علاج التبول الليلي . الدواء حضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 100 ملغم ويعطي بجرعة 30-175 ملغم 2-3 مرات يوميا والأعراض الجانبية للدواء هي الصداع والدوار .

ثايوريدازين

تراي فلوبيرازين trifluperazine :

يستخدم لمعالجة الاضطرابات النفسوحسمانية والهوس والقلق والقيء ، يحضر الدواء على شكل حبوب 1 ، 5 ، 10 ملغم ، وتحاميل 4 ملغم ، وامبولات للحقن 1 ملغم /مل ويعطى بجرعة 2-10 ملغم ثلاث مرات يوميا وقد يسبب الخمول واعراض باركنسونية .

تراي فلوبيرازبن

بيرفينازين perphenazine :

له فعل مهدئ اقوى من الكلوربرومازين بستة مرات ولكن سميته اكثر ، يستعمل لعلاج الاضطرابات النفسوجسمانية والذهان والهيجان والقلق والقيء والغثيان وقد يسبب اضطراب الرؤية ، اعراض باركنسونية جفاف الفم ، تشنج الرقبة ، واحتقان الانف . حضر للاستخدام عن طريق الفم والعضل يعطى بجرعة 4-8 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم و 5-10 ملغم عن طريق العضل لغاية 15 ملغم في اليوم .

بيرفينازين

بروكلوربيرازين prochlorperazine :

يستخدم في علاج الفصام والاضطرابات السلوكية والسوداوية والهوس الحاد والهياج الشديد وزيادة التنبيه الحسي الحركي . حضر الدواء على شكل حبوب 10 و25 ملغم وتحاميل 5 ملغم وامبولات 25 ملغم / مل .

بروكلوربيرازين

فلوفينازين fluphenazine :

يستخدم في الفصام الحاد والمزمن والقلق والاضطرابات السلوكية ، حضر الفلوفينازين على شكل حبوب 5ر0 ، 1 ، 5ر2 ملغم وشراب 5ر2 ملغم / 5 مل ، يعطى بجرعة دوائية 2-10 ملغم مقسمة على 3-4 جرعات يومياً وحضر الدواء على شكل فلوفينازين ديكانويت لحالات الهيجان الشديد والهوس والسلوك العدواني والاجرامي والتخريبي وايذاء النفس ،الدواء محضر على شكل امبولات 25 ملغم /مل للحقن العضلي ويعطى 5ر12 – 25 ملغم في العضل يعاد حقنه عند الحاجة كل 4-6 ساعات .

فلوفينازين

مركبات الثايوزانثين

وتضم مركب كلوربروثكسين chlorprothixene والثايوثكسين thiothixene وهما مشابهين للفينوثيازينات تركيبيا ودوائيا .

ان الثايوثكسين الذي يحتوي على سلسلة الببرازين الجانبية أكثر فعالية من الكلوربروثكسين الذي يحتوي سلسلة أليفاتية ، يعطى الكلوروبروثكسين لتأثيره المهدئ ولعلاج التصرفات الشرسة والتهيج والاضطرابات النفسوجسمانية ويتميز انه لا يحدث حساسية للضوء او اصطباغات جلديه مثل الكلوربرومازين . حضر الكلوربروثكسين على شكل حبوب 10 و100 ملغم ، وشراب يحتوي 20 ملغم /مل ، وللحقن كمحلول يحتوي 5ر12 ملغم / مل . فيما حضر الثايوثكسين على شكل كبسول 1 و 20 ملغم / مل ، على شكل شراب يحتوي 5 ملغم / مل

وحضر على شكل فيالات للحقن . الاعراض الجانبية لمركبات الثايوزانثين تتضمن النعاس وجفاف الفم .

كلوربروثكسين **ثايوثكسين**

مركبات البيوتروفينون :

اكتشفها العالم البلجيكي جاسن وهو يبحث عن مسكنات ألم مركزية يعتبر الهالوبريدول من مضادات الذهان القويه وليس له تأثير مضاد للادرينالين او الكولين لكن له تأثير غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ويحدث الباركنسونية الثانوية بتحفيزه للجهاز خارج الهرمي ولذا ينصح عند المعالجة به ان يعطى مع مضادات الكولين.

هالوبريدول

يستخدم الهالوبريدول لعلاج حالات الذهان الحادة والهذيان والهلوسة والاضطرابات النفسوجسمانية . يسبب هبوط الضغط ويختلف عن الكلوربرومازين انه يحدث الارق بدل النوم. ويحدث اضطرابات حسية تتضمن الخدر والتنمل . يوصف بجرعة 10-30 ملغم يوميا لحالات التهيج الشديد ويعطى بالعضل وبالامكان تكراره بعد 6 ساعات اما في الحالات المعتدلة فيعطى بجرعة 3-10ملغم مرتين يوميا صباحا وظهرا ويتحاشى اعطائه مساءا لانه يحدث الارق . أن

دروبريدول droperidol يشبه الهالوبريدول لكنه يحدث فعلا أسرع من الهالوبريدول ويعطى غالبا مع المسكن المركزي فنتانيل fentanyl لإحداث التسكين الجراحي تحت الأسم التجاري انوفار Innovar .

دروبريدول

مضادات الذهان اللانمطية atypical antipsychotics

هذه الادوية غالقة لمستقبلات السيروتين $5\text{-}HT_2$ فضلا عن مستقبلات الدوبامين D2 ، وبعضها مثل اربيبرازول يعمل شاد جزئي لبعض مستقبلات D2 اي انه يحفز مستقبلات D2 في اجزاء من الدماغ ويغلق مستقبلات D2 في اجزاء اخرى اعتمادا على موقع تلك المستقبلات في الدماغ وتركيز الدواء في الجملة العصبية . كما لوحظ ان كل من رسبيريدون ، كلوزابين ، اولنزابين يغلقون مستقبلات الادرينالين α1 ،α2 بدرجات متفاوتة .

كلوزابين clozapine

الكلوزابين فعالا في علاج بعض حالات الذهان التي لا تستجيب لمضادات الذهان النمطية غير انه يحدث agranulocytosis بشكل قد يكون مميتا مما حد في استخدامه كما ان من ايجابيات الدواء انه يحدث اعراض جانبية على الجهاز خارج الهرمي (الباركنسونية الثانوية) بنسبة قليلة ان فعله المضاد للكولين ليس قويا غير ان له فعلا مضاد للادرينالين والسيروتونين والهستامين . لوحظ ان 80% من الجرعة المعطاة فميا تطرح كمؤيضات في البول والبراز بعمر نصف

مقداره 12 ساعة ، ان تأثيره على كريات الدم البيض وربما احداثه للاختلاجات الصرعية في الجرع العالية وزيادته للوزن واحداثه لتهاب عضل القلب وافراز اللعاب ليلا قلل من استخدامه، اولانزبين وكويتانبين ورزبريدون وزبراسيدون لا يحدثون الباركنسونية الثانوية .

كلوزابين اربيبرازول رسبيريدون اولنزابين

علاج امراض الانحطاطيه او الانتكاسيه العصبيه

Tratment of neurodegenerative diseases

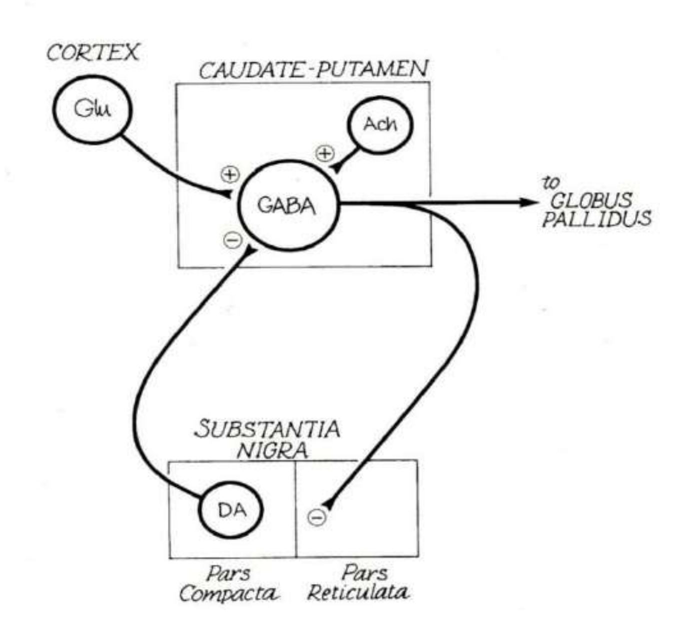
مرض الباركنسون Parkinson disease

تعتمد السيطرة على الحركة الواعية في عموم اللبائن على تراكيب متعددة في الجهاز العصبي اولها القشرة الحركية ومن ثم مجموعة من التراكيب تحت القشرة تسمى النوى القاعدية basal ganglia ، ان اصابة هذه النوى يؤدي الى فقدان السيطرة على الحركات الواعية .

تتكون النوى القاعدية من تراكيب عدة منها اللحاء putamen - النواة المذنبة caudate nucleus (التركيب الذي يسمى فسلجيا بالجسم المخطط striatum) والجسم الشاحب globus pallidus (pallidum)، ان كل من اللحاء والنواة المذنبة تركيبين منفصلين في البشر ومرتبطين في اللبائن و يعدان وحدة وظيفية واحدة . ويرتبط بالنوى القاعدية اثنان من نوى جذع الدماغ هما المادة السوداء substantia nigra وماتحت المهاد subthalamus . ان الطرق الرئيسية لارتباطات النوى القاعدية تتضمن :

ان كل أجزاء القشرة الجديدة ترتبط عصبيا بالجسم المخطط stratum ، ويرتبط الجسم المخطط عصبيا أيضا بالجسم الشاحب globus pallidus ، كما ويتصل الجسم الشاحب بالمهاد thalamus . وهذه الترابطات تعود الى القشرة الحركية أي ان التوصيل العصبي ياتي من القشرة الى النوى القاعدية ويعود الى القشرة . وهناك دائرتي تغذية عكسية مهمة في وظائف النوى القاعدية . احدى هذه الدوائر هي الدائره التي تربط القطعة الخارجية للجسم الشاحب بالقطعة الداخلية له عن طريق نواة ماتحت المهاد subthalamic nucleus . وان تلف نوى ماتحت المهاد يحدث فرط الحركة hyperkinetic . الدائرة الثانية تأتي من المادة السوداء الى اللحاء – النواة المذنبة (coudate – putamen) والتي تسمى طريق (المادة السوداء – الجسم المخطط) Nigrostriatal وهذه الدائرة هي المعنية في مرض الباركنسون ، حيث ان (اللحاء – النواة المذنبة) تحوي عدد من النواقل العصبية النورادرينالين (NA) والسيروتونين (5 HT) ، حامض الكلوتاميك (GLU) ، حامض الكاما امينو بيوترك (GABA) ، الدوبامين (DA) ، والاستيل كولين (Ach) . يشار الى ان هناك علاقة بين الدوبامين والاستيل كولين وحامض الكاما امينو بيوترك . المسلك العصبي الخارج من (اللحاء – النواة المذنبة) والذي يتضمن اليافا عصبيه تذهب الى المادة السوداء هو مسلك يعمل بناقل حامض الكاما امينوبيوتريك (GABA) ويعتقد ان فعالية هذا المسلك مسيطر عليها بالاعصاب العاملة بالاستيل كولين وهناك مسلك من (اللحاء- النواة المذنبة) الى المادة السوداء وهو مسلك

اثباطي يعمل بالدوبامين (شكل رقم 9) . ان الوظيفة الطبيعية للحاء- النواة المذنبة يعتمد على التوازن بين هذه النواقل وبشكل رئيسي على التوازن بين الدوبامين والاستيل كولين الذي يحدث كل منهما تأثيرا اثباطيا على افراز الاخر . ان زيادة الدوبامين تؤدي الى زيادة الحركة وان زيادة الاستيل كولين تؤدي الى تحدد الحركة .



شكل رقم 9: رسم تخطيطي يمثل التداخل والتوازن بين النواقل العصبيه في العقد القاعديه basal ganglia

وان مرض الباركنسون يحصل للاسباب التالية : تحطم الاعصاب الدوبامينية او نقص في كثافة او افراز الدوبامين او فرط نشاط الاستيل كولين Ach او نقص مستوى الوسيط ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA .

يتميز مرض الباركنسون بالارتعاش او رجفان الاطراف tremor وخاصة الاصابع ، صلابة او صمل عضلي muscle rigidity عسر الحركة akinesia خاصة مع بداية الحركة وميل الرأس نحو الامام وتكون الخطى قصيرة .

يعالج الباركنسون بمجموعة من الادوية من الممكن تصنيفها على الشكل التالي :

1- الادوية المعوضة للدوبامين dopamine replacement drugs

2-الادوية المانعة لايض الدوبامين dopamine metabolism inhibitors

3- الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين dopamine receptors agonists

4-الادوية المضادة للكولين anti cholinergic drugs

1-الادوية المعوضة للدوبامين :

- ليفودوبا L- Dopa

عندما اكتشف ان مرض الباركنسون يصاحبه نقص في الدوبامين في (اللحاء- النواة المذنبة) فان التركيز قد جرى على تعويض الدوبامين . الدوبامين لا يعبر حاجز الدم – الدماغ ولكن طليعته precursor الليفودوبا (3 ، 4- داي هايدروكسي فنيل النين) يعبر حاجز الدم – الدماغ حيث يتحول الى دوبامين بواسطة انزيم الدوبا ديكاربوكسليز ولكن من نقاط الضعف في هذا الدواء .

ليفودوبا

- انه لا يعوض الاعصاب الدوبامينية المفقودة ولكنه يزيد في أنتاج الاعصاب الحية من الدوبامين، لذا ولقصر عمر النصف الدواء فانه يجب ان يعطى عدة مرات في اليوم .

- ان فترة أزالته للأعراض او المعاناة قصيرة والدراسات تشير الى ان الأعصاب الدوبامينية يستمر انحطاطها في المادة السوداء حتى مع العلاج بالليفادوبا .

- فضلا من الاعراض الجانبية المركزية الناجمة عن ارتفاع منسوب الدوبامين في كل اجزاء الجهاز العصبي المركزي (مثلا يحدث الغثيان نتيجة تأثيره على منطقة القداح المتقبل الكيمياوي chemoreceptor trigger zone) ، فان تحول الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين مسؤول عن احداث العديد من الاعراض الجانبية خصوصا القلبية الوعائية نتيجة

تأثيره على مستقبلات الدوبامين ومستقبلات B1 الادرينالية . فضلا عن ان مجموعة من التأثيرات الاخرى الناجمة عن فرط الحساسية للدوبامين قد تحصل ايضا مثل فرط الحركة والتغيرات النفسية (القلق ، الذهان)، تحضر الليفادوبا على شكل اقراص 500 ملغم وتعطى 500 ملغم يوميا تزاد تدريجيا حتى تصل الى 3000-4000 غم يوميا .

تؤيض الليفودوبا الى دوبامين ثم بواسطة MAO الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC الذي يؤيض بواسطة COMT الى 3- ميثوكسي -4-هيدروكسي فنيل حامض الخليك ويطرح عن طريق البول .

التأثيرات الجانبية

تغيرات حركية ربما يظهر على 60% من المعالجين منها اهتزاز الرأس ، التواء العنق ، رجفان الشفاه واللسان، والرجفان العام وربما حركات رقصية يرفقها اعياء نفسي ، واختلاجات ذهنية واضطراب سلوكي. الاضطرابات الهضمية تشمل الغثيان والقيء ويفضل اعطاء الدواء بعد الطعام . يحدث للمعالجين هبوط ضغط شرياني انتصابي ولانظامية القلب ورجفان بطيني ، وقد تحدث ظاهرة الفتح والغلق on-off phenomena مع العلاج بالليفودوبا حيث تتناقص فعاليته تدريجيا وتحدث تبدلات سريعة في تيار التأثير العلاجي وتزداد حالة المريض سوءا وتتفاقم اعراضه ويدوم ذلك عدة ساعات ومن الممكن ان تحدث الظاهرة عدة مرات في اليوم وتعالج هذه الظاهرة بعدة اساليب منها زيادة الجرعة ، اعطاء المضادات الكولينية بدل الليفودوبا ، اعطاء البروموكرتين مع الليفودوبا او اعطاء الليفودوبا مع الكاربيدوبا او اعطاء الليفودوبا مع مثبطات MAO المركزي في النوى القاعدية مثل سلجلين seligelline .

لاتعطي الليفادوبا لمرضى القرحة الهضمية وهبوط الضغط الشرياني ولا نظامية القلب وامراض القلب الاختناقية مثل احتشاء العضلة القلبية والامراض النفسية خصوصا الذهان وكذلك لا يعطي لمرضى الكلوكوما (الزرق).

الليفادوبا تتداخل دوائيا مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والادوية الشادة للجهاز العصبي الودي وبعض المخدرات العامة مثل سايكلوبروبان حيث يحفز تأثيره المحدث للانظامية القلب ، الليلفادوبا مع مثبطات الاوكسيديز احادي الامين MAO يؤدي الى ارتفاع الضغط الشرياني .

- كاربيدوبا carbidopa

عندما تعطى جرعة الليفودوبا فان 90% منها تؤيض خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين واقل من 5% تدخل الجهاز العصبي المركزي . ان كمية الليفودوبا التي تبقى خارج الجهاز العصبي المركزي (لتحولها الى الدوبامين) تكون مسؤولة عن اغلب الاعراض الجانبية . الكاربيدوبا هو دواء مثبط لانزيم الديكاربوكسليز المحيطي والذي يمنع تحول الليفودوبا الى دوبامين محيطيا كما ان الكاربيدوبا لا يعبر حاجز الدم – الدماغ وليس له تاثير على الجهاز العصبي المركزي . لذا فعندما يمزج الكاربيدوبا مع الليفودبا فان جرعة الليفودوبا المطلوبة لاحداث التأثير تقل كثيرا ،وقد تم تحضير عدة مستحضرات تضم كاربيدوبا / ليفودوبا بنسبة 10/1 (100 ملغم ليفودوبا + 10 ملغم كاربيديا) . ليعطى 1-4 اقراص يوميا .

2-الادوية المثبطة لأيض الدوبامين

يعرف ان هناك نوعين من انزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO هما MAO_A وهذا الانزيم يوجد محيطيا خارج الجهاز العصبي المركزي وهو يؤيض الدوبامين ، النورادرينالين ، السيروتونين ، والنوع الثاني هو MAO_B ويوجد هذا الانزيم في الجهاز العصبي المركزي خصوصا النوى القاعدية خاصة الجسم المخطط حيث يقوم بتأييض الدوبامين الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC .

سلجلين selegiline

هذا الدواء يثبط انزيم MAO_B بشكل خاص دون ان يثبط MAO_A لذا فانه يزيد من منسوب الدوبامين في الدماغ وينشط عمل الليفودوبا وعندما يعطون معاً فان السلجلين يقلل الجرعة المطلوبة للتأثير الدوائي لليفودوبا ، وبالجرع العلاجية فان السلجلين له تأثيرا رافعا لضغط الدم قليلا ولكن برفع جرعته فأنه وقد يحدث ازمة ارتفاع الضغط (ارتفاع ضغط صاعق) hypertensive crises ، جرعة السلجلين هي 5-10 ملغم يوميا .

سلجلين

3-الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين

وتضم دوائين قديمين هما البروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide ودوائين جديدين هما روبينيرول ropinirol وبراميبكسول pramipexole وهذه الادوية ذات فائدة كبيرة للمرضى الذين يعانون من تذبذب حركي وصمل عضلي

بروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide

وهما من مشتقات الاركوت ergot derivative ، محاكية لعمل الدوبامين (شادات لمستقبلات الدوبامين) حيث يوجد خمسة مستقبلات للدوبامين في الجسم D1-D5 وما يعنينا في مرض الباركنسون هو D2 الذي يتواجد في النوى القاعدية ، ويعد البيركلان اكثر فعالية من البروموكربتين ، الجرع المعطاة منهم يجب ان تزداد تدريجيا على فترة 2-3 أسابيع ،

اعراضهم الجانبية تحدد كثيرا من استخداماتهم حيث يعطي البروموكربتين بجرعة 2ر5 ملغم يوميا تزداد تدريجيا ويعطى البيروكلايد بجرعة 0ر75 ملغم يوميا تزداد تدريجيا .

بروموكربتين   بيركلايد

تحدث هذه الادويه نفس الأعراض الجانبيه الليفودوبا ولكن هبوط الضغط الانتصابي orthostatic hypotension والتغيرات النفسية أكثر ، كما ان لهذه الادوية تأثيرات قلبية ويحذر اعطاءها في امراض القلب الاختناقية . يتميز البيركلايد عن البروموكرتين انه أطول فعلا وأقل احداثا لظاهرة الفتح والاغلاق .

روبينيرول ropinirole وبراميبكسول pramipexole هما مركبين ليسا من مشتقات الاركوت ، لهما القدرة على ازالة المعاناة الحركية سواء في المرضى الذين يتعاطون او الذين لا يتعاطون الليفودوبا ، هذين الدوائين المحاكيين لفعل الدوبامين (شادين للمستقبلات agonists) يؤخران الحاجة الى الليفودوبا كعلاج أولي للباركنسون كما انهما يقللان الجرعة المطلوبة من الليفودوبا عند أستخدامها . وبخلاف المشتقات الاركوتية فانهما لا يحدثان الغثيان والهلوسة والأرق والدوار والامساك وانخفاض الضغط الانتصابي . لوحظ ان السمتدين يقلل من

طرح البراميبكسول كما ان المضادات الحيوية من نوع الكوينولينات تمنع أيضه وتزيد من تركم الدواء .

روبينيرول

براميبكسول

4-الادوية المحفزة لتحرر الدوبامين

الأمانتادين Amantadine : حضر كدواء مضاد للفايروسات فظهر انه يفيد مرضى الباركنسون عن طريق الصدفة ، وان آلية عمله في مرض الباركنسون تتضمن انه يزيد افراز الدوبامين من الاعصاب الدوبامينية السليمة في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط ويقلل من اعادة أخذ re-uptake الدوبامين .

الامانتادين بمفرده اقل فعالية من الليفودوبا لكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين . الأمانتادين يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويطرح غير متأيض في البول ، ومن اعراضه الجانبية القليلة الحدوث الارق والهلوسة . ويحدث التحمل للجرع العلاجية للأمانتادين بعد 6-8 أسابيع من العلاج .

امانتادين

5-الادوية المضادة للكولين

ان مرض الباركنسون يتميز باختلال التوازن بين الأستيل كولين / الدوبامين ، وان قلة افراز الدوبامين يصاحبه زيادة في افراز الاستيل كولين، وتحسن المضادات الكولينية الرجفان او الارتعاش وبدرجة اقل الصمل او الصلابة العضلية .

واهم المضادات الكولينية التي تستخدم في علاج مرض الباركنسون هي الأتروبين ، بنزوتروبين benzotropine ، تراي هكسيفنديل trihexyphendyl وببردين biperden .

المضادات الكولينية ليست فعالة كفعالية الليفودوبا او البروموكرتين وتستخدم لتأثيرها المضاف في اي مرحلة من مراحل المرض وتمتاز هذه الادوية بالاعراض الجانبية لمضادات الكولين التي تم التطرق اليها في شرح الجهاز العصبي اللاودي .

OH N

HO N

O N

بنزوتروبين **تراي هكسيفنديل** **ببردين**

علاج داء الرقاص Treatment of Huntington's chorea

يتميز هذا الداء بحركات رقصية وعته عادة يبدأ في مرحلة الطفولة . يبدو ان المرض يحصل بسبب اختلال التوازن بين الدوبامين – الاستيل كولين- حامض الكاما امينو نيوتريك (Ach -DA- GABA) وربما نواقل عصبية اخرى في النوى القاعدية ، اشارت الدراسات الى

ان هناك فرط نشاط للاعصاب الدوبامينية في المسالك (النواة السوداء – الجسم المخطط) nigrosrriatal ربما بسبب زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين ماقبل الاشتباك العصبي او نقص النواقل العصبية التي تعارض فعل الدوبامين ، حيث ان الادوية التي تقلل الفعل لدوبامين اما باحداث نضوب depletion للأمينات الدماغية (مثل الرزربين وتترابينازين) reserpine , terabenazine او بغلق مستقبلات الدوبامين (مثل الفينوثيازين وبيوتريفينون phenothiazines , butyrophenones تزيل أعراض داء الرقاص اما الادوية التي تزيد النشاط الدوباميني مثل الليفودوبا فانها تؤدي الى تعاظم الداء .

رزربين **تترابينازين**

كما ان تركيز كل من حامض الكاما امينو بيوتريك GABA وانزيم ازالة كاربوكسيل حامض الكلوتاميك يقل في النوى القاعدية في داء الرقاص كما ان هناك نقص في انزيم الكولين استيل ترانسفرير الانزيم المسؤول عن تصنيع الاستيل كولين . لذا فان علاج المرض يتضمن:

- **تنشيط فعل ناقل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA**
- **تنشيط الفعل الكوليني**
- **اثباط الفعل الدوباميني**

ينشط فعل حامض الكاما امينو بيتريك باعطاء مركبات البنزوديازبينات والباربجيوريت، كما ينشط الفعل الكوليني بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل والتي وصفت في اماكن اخرى من هذا الكتاب، كما يثبط النقل الدوباميني باستخدام الرزربين reserpine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين في الدماغ . ان تترابينازين tetrabenazine الذي يؤدي الى نضوب

الدوبامين أيضا واعراضه الجانبيه أقل من الرزربين ، كما ان العلاج بغالقات مستقبلات الدوبامين بعد الاشتباك العصبي مثل مركبات الفينوثيازين و البيوتريفينون مفيدة في التخفيف من الحركات غير الاعتيادية حيث يعطى هالوبريدول haloperidol بجرعة اولية 1 ملغم مرتين يومين وتزاد كل 4 ايام . كما يستخدم بيرفينازين perphenazine بجرعة يومية حتى 20 ملغم و يستخدم اولنزابين olanzapine من 10-30 ملغم يوميا لنفس الغرض .

الأدوية المستخدمة في علاج مرض الزهايمر drug used in Alzheimer disease

ليس هناك ادوية توقف او تغير من انحطاط او تنكس الاعصاب في مرض الزهايمر يلاحظ ثلاث تغييرات امراضية عديده في مرض الزهايمر ولكن ما يركز عليه هو فقدان اعصاب القشرة المخية خصوصا الاعصاب الكولينية لذا فان العلاج يتركز على زيادة النقل الكوليني او ازالة تأثير فرط التحفيز لحامض الكلوتاميك

الادويه المستخدمه في العلاج :

1-مثبطات انزيم الاستيل كولين استريز

العديد من الدراسات ربطت العته في مرض الزهايمر مع النقل الكوليني في القشرة الدماغية لذا فان اثباط انزيم الاستيل كولين استريز يؤدي الى منع تأييض الاستيل كولين المفرز من الاعصاب السليمة وبالتالي زيادة فعله ، الدونيبزيل donepezil ، كالنتامين galantamine وريفاستكمين rivastigmine وتاكرين tacrine حضرت كمثبطات لانزيم الأستيل كولين استريز للاستخدام في مرض الزهايمر وماعدا الكالنتامين الذي يعد مثبط تنافسي فان البقية هي مثبطات غير تنافسية مع بعض الخصوصية لاثباط انزيم الأستيل كولين استريز المركزي مقارنة بالمحيطي .

تاكرين كالنتامين دونيبزيل

2-مضادات ناقل حامض الكلوتاميك

ان فرط تحفيز مستقبلات حامض الكلوتاميك خصوصا مستقبل NMDA يؤدي الى فرط تهيج الاعصاب وافترض ان هذه الآلية ربما تؤدي الى تنكس العصب neurodegeneration ، لذا فان مضادات ناقل NMDA لحامض الكلوتاميك تعد واقية للعصب ويمنع اختناق وكلم الاعصاب وموتها

3-ميمانتين memantine

وهو من مشتقات الداي مثيل أدمانتان يعمل كمثبط غير تنافسي لمستقبلات NMDA ولوحظ انه يمنع او يبطئ فقدان الذاكرة في كل من فقدان الذاكرة المقترن بالامراض الوعائية او المقترن بمرض الزهايمر وهو دواء من السهل تحمله واعراضه الجانبية قليلة ومنها الاختلاط الذهني وعدم الارتياح .

ميمانتين

مضادات الصرع ، مضادات الاختلاجات

Anti epileptic , anti-seizure , anticonvulsants

الصرع هو أحد اضطرابات الجهاز العصبي المركزي ويأتي على شكل نوبات مفاجئة متكررة ويتميز بفقدان الوعي تليه مرحلة من التشنجات والاختلاجات العضلية .

تم عند الحديث عن المنومات ومضادات القلق التطرق الى حامض الكاما امينوبيوتريك GABA كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتم التطرق الى أنواع المستقبلات المركزية لهذا الناقل . يبدأ صنع حامض الكاما امينوبيوتريك من حامض الكلوتاميك الأميني وبواسطة انزيم ازاحة الكاربوكسيل من حامض الكلوتاميك glutamic acide decarboxylase. يتأيض ناقل الكاما أمينوبيوترك في الاشتباك العصبي بعدة طرق أهمها تحوله الى سكسنسيل سمي ألدهايد بواسطة كابا ترانسامنيز GABA- transaminase . وقد لوحظ ان قلة GABA الذي يعمل كناقل اثباطي اما بسبب وراثي او بسبب آفة مرضية genetic or postpathological او زيادة الكلوتاميت الذي يعمل كناقل محفز في الجهاز العصبي المركزي يؤهب لحدوث الصرع والاختلاجات . وان زيادة نشاط ناقل الكاما أمينو بيوترك او قلة نشاط ناقل الكلوتاميت يؤدي الى رفع العتبة الصرعية epileptic threshold ، لذا فان الحالة السوية هي عبارة عن توازن فسلجي بين ناقلي الكلوتاميت glutamate وحامض الكاما امينو بيوتريك GABA. وان اي دواء يقلل نشاط GABA مثل بكيوكيولين bicucullin ، بكروتوكسين picrotoxine حامض ميركابتو بروبيرنيك 3- mercaptopropionic يؤدي الى حدوث النوبات الصرعية .

انواع الصرع

1- الصرع العام أ – الصرع الصغير petit mal (absence)

ب – الصرع الكبير (tonic clonic) grandmal

2- الصرع الجزئي أ– الجزئي البسيط (البؤري،القشري) (focal cortical simple partial)

ب- الجزئي المعقد (complex partial) , psychomotor,temporal lobe

3- الحالة الصرعية status epilepticus

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع :

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع الصغير بناءاً على الاهمية

أ- الايثوسكسمايد ethosuximide

ب- صوديوم فالبرويت Na-valproate

جـ- كلونازيبام clonazepam

الادوية المستخدمة للصرع الكبير الجزئي بناءا على الاهمية

أ- فينيوتين phenytoin

ب- كاربامازبين carbamazepine

جـ- فينوباربيتال Phenobarbital

د- بريميدون primidone

الادوية المستخدمة لعلاج الحالة الصرعية

أ- ديازيبام diazepam

ب- ثايوبنتال thiopental

جـ- فينيتوين phenytoin

د- فينوباربيتال Phenobarbital

آلية عمل مضادات الصرع

تؤدي الأدويه المضاده للصرع فعلها من خلال الآليات التاليه :

1- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما أمينوبيوتريك كناقل عصبي اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي اما باعطاء الادوية الشادة agonist لهذا النقل او باعطاء الأدوية المثبطة لأيضة في الاشتباك العصبي synaps

2- اثباط فعالية ناقل الكلوتاميت كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي

3- الغلق المباشر لأقنية الصوديوم او الكالسيوم في غشاء الخلية العصبية .

التصنيف الكيمياوي لمضادات الصرع

1- مركبات الباربجيوريت barbiturates وتضم : فينوباربيتال Phenobarbital ، ميفوباربيتال mephobarbital ، بريميدون primidone

2- مركبات الهايدانتوين hydantoins وتضم : الفينيتوين phenytion ، مفينتوين mephenytoin ، ايثاتوين Ethotoin

3- مركبات السكسينمايد succinimides وتضم : ايثوسكسمايد ethosuximide ، مثسكسمايد methsuximide ، فنسكسمايد phensuximide

4- مركبات اوكسازوليدين دايون oxazolidinediones وتضم : تراي مثيل ايون trimethadione ، براميثادايون paramethadione

5- مركبات البنزوديازبينات benzodiazepines وتضم : كلونازيبام clonazepam ، ديازيبام diazepam ، لورازيبام lorazepam ، كلورازيبيت clorazepate

6- الادوية المضادة للصرع الاخرى mescelianeous وتضم

لاموترجين lamotrigine ، تياكابين tiagabine ، فيلباميت felbamate ، زوينسمايد zonisamide ، لبفتاير اسيتام levetiracetam ، كاربامازين carbamazepine ، حامض الفالبرويك valproic acide ، اسيتازولمايد acetazolamide ، كابابنتين gabapentin ، توبيرميت topiramate ، فيكاباترين vigabatrin

مركبات هايدانتوين hydantoins : وتضم الفينيتوين ، ومفينيتوين وايثانتوين واهمها الفنيتيوين :

الفنيتوين phenytoin

وهو مركب داي فنيل هايدانتوين فعال في اثباط التوترات الارتجاجية tonic- clonic والصرع الجزئي وهو دواء الأختيار الأول للعلاج الابتدائي للصرع خصوصا في البالغين .

ان الفنيتوين يغلق قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage gated Na channels بالأرتباط الاختياري مع القنوات بحالتها غير الفعالة لذا لا يحصل ازالة استقطاب ولايدخل العصب في جهد الفعل كما ان الفنيتوين في التراكيز العالية يغلق ايضا قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة voltage gated Ca channels ويتداخل مع افراز نواقل الأمينات الأحادية monoaminergic العصبية .

الفنيتوين يعد مثبط للجهاز العصبي المركزي ويمنع تجمع التهيجات غير الطبيعية في الدماغ يستخدم بفعالية في جميع انواع الصرع الجزئي (البسيط والمعقد) والصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic clonic وعلاج الحالة الصرعية وهو غير فعال في علاج الصرع الصغير.

أعراضه الجانبية تتضمن تهيج الجهاز الهضمي لذا يجب اعطاءه مع الوجبات الغذائية ، يحدث الترنخ ، وفعاليات فرط الحساسية متضمنة متلازمة ستيفن جونسن Stevens-Johnson syndrome وداء الذئب الاحمراري ويجب ايقافه عند حصول فرط تنسج اللثة gingival

hyperplasia ونمو الشعر (المشعرانية) hirsuitism وزيادة تكاثر الكولاجين ونمو العظام والتهاب الكبد ووهط جهاز الدوران، وتثبيط الجهاز العصبي المركزي مع الحقن الوريدي ، وفقر دم نقص حامض الفوليك الذي يتميز بكونه فقر دم كبير الخلايا ، والكساح ولين العظام نتيجة نقص فيتامين D3 والكالسيوم ، ونقص الغدة الدرقية ، ان جميع هذه الاعراض قد سجلت مع استخدام الفينيتوين .

ان زيادة مستوى الفنيتوين في الدم يحصل عند اعطائه بشكل متزامن مع الكلورمفنيكول والسمتدين والداي كيمارول ، وداي سلفرام وبعض السلفناميدات نتيجة اثباط أيض الفنيتوين ، يحدث الفنيتوين تشوهات جينية حيث ان له تأثير ماسخ teratognic للاجنه .

فينيتوين **مفيتوين** **ايثتوين**

حضر الدواء على شكل حبوب 50 ،100 ملغم وشراب للاطفال 30ملغم / 5 مل وتحاميل 100 ملغم وفيالات 100 ملغم / 2 مل الجرعة 4-7 ملغم / كغم تقسم الى ثلاث جرعات

التركيز العلاجي الفعال 10-20 نانوغرام /مل وتظهر تأثيراته السامة عند وصول تركيزه في البلازما الى 25-40 نانوغرام / مل .

الدواء بعد اعطائه على شكل ملح صوديوم يمتص جزئيا من المعدة ويكون امتصاصه بطيئا من الامعاء ، وهو من الأدوية الواسعة الارتباط ببروتينات البلازما 90% ، يتأيض بالتحلل المائي والاقتران بحامض الكلوكورونك وينطرح ببطئ عن طريق الكلية .

مركبات البنزوديازبينات Benzodiazepines

العديد من مركبات البنزوديازبينات يمتلك فعالية مضادة للصرع . الكلونازيبام والكلوروزيبيت يستخدمان للعلاج طويل الامد ويستخدم الديازيبام واللوارازيبام لعلاج الحالة الصرعية . الديازيبام يعطى وريديا ودخوله للدماغ سريعا وبالامكان اعطائه عن طريق المستقيم في الصرع الحراري في الاطفال ، فيما تعطي جرعة اللورازيبام سيطرة اطول امد على الحالة الصرعية. الكلونازيبام يستخدم في علاج الحالات المقاومة للصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي myoclonic .

تعد مركبات البزوديازبينات من اكثر الادوية أمانا بين مضادات الصرع وربما يحدث النعاس والترنخ مع الجرع العالية منها ، وقد يحدث الاثباط التنفسي او القلبي مع الجرع الوريدية العالية.

ديازيبام **كلونازيبام** **كلوروزيبيت** **لورازيبام**

الديازيبام يعطى للبالغين بمعدل 2ر0 ملغم / كغم من وزن الجسم (5- 10 ملغم) بالوريد ولا يمزج مع دواء اخر وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 50 ملغم /يوم . اللورازيبام يعطى بجرعة 1ر0 ملغم /كغم وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 10 ملغم /يوم . الكلونازيبام يعطى بجرعة 5ر0 -1 ملغم بالوريد على ان لا تتجاوز الجرعة 10 ملغم / يوم .

مشتقات السكينمايد succinimide derivatives

وتشمل فنسكسيمايد phensuxemide و ايثوسكسيمايد ethosuxemide وميثوسكسمايد methosuxemide ويعد الايثوسكسمايد اهمها في علاج الصرع الصغير . آلية عمله تتضمن منع تجمع جهود الفعل غير الطبيعية بغلق أقنية الكالسيوم .

ميثوسكسمايد **فينوسكسمايد** **ايثوسكسمايد**

حضر الدواء على شكل كبسولات 250 ملغم وللاطفال على شكل شراب يحتوي 250 ملغم /مل يعطى الدواء بجرعة 10-20 ملغم / كغم من وزن الجسم ، 250-1000 ملغم /يوميا على شكل جرعتين . يمتص الايثوسكسمايد بشكل جيد عند اعطائه فميا ولا يرتبط ببروتينات البلازما وتطرح منه 25% بشكل غير متأيض في البول و75 % تؤيض بالجهاز المايكروسومي في الكبد ، التركيز العلاجي للايثوسكسيمايد 40-100 نانوغرام / مل .

الاعراض الجانبية للدواء : تشمل تهيج الجهاز الهضمي وغثيان وقئ وآلام معدية شرسوفية ودوار وفقدان الشهية وصداع وربما يحصل هرش جلدي وقلة كريات الدم البيض وما يشبه أعراض داء الذئب الاحمراري . لذا فأن متابعة صورة الدم ضرورية أثناء العلاج . وعموماً يعد ايثوسكيمايد وصوديوم فالبرويت الخط الأول في علاج الصرع الصغير .

مركبات اوكسازوليدين دايون Oxazolidinc diones

وتضم تراي ميثادايون trimethadione وباراميثادايون paramethadione ويعد التراي ميثادايون اهمها :

تراي ميثادايون trimethadione :

يستخدم التراي ميثادايون لعلاج الصرع الصغير خصوصا في المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية الاخرى ، حضر الدواء على شكل كبسولات تحوي 150 و300 ملغم . امتصاصه بطئ ويحتاج عدة ايام ليصل الى استقرار التركيز ، والتركيز العلاجي (700 نانوغرام/مل) . يؤيض في الكبد بازالة المثيل متحولا الى 5-5 داي مثيل اوكسازوليدين 2-4 دايون . بطئ في الطرح ، يعطى للبالغين بجرعة 200-300 ملغم مقسمة الى عدة جرع يوميا وللاطفال بجرعة 10-25 ملغم /كغم من وزن الجسم .

تراي ميثاديون

من أعراضه الجانبية الخوف من الضوء photophobia ورؤية هالات بيض حول الأشياء التي يراها والنعاس ويحدث نقص كريات الدم البيض وفقر دم لاتكويني aplastic نتيجة اثباط نخاع العظم وسجل ان الدواء يحدث اعتلال الكلي عند الاستخدام الطويل كما يحدث تشوهات جنينية عند تعاطيه من قبل الحوامل تتمثل بارتداد نمو الجنين وتشوهات في الوجه والقلب والعين وصغر حجم الرأس لذا لا ينبغي ان يستخدم من قبل الحوامل .

مركبات الباربجيوريت barbiturates

فينوباربيتال Phenobarbital

وهو من أقدم مضادات الصرع وأغلب المرضى المعالجين به يستطيعون تحمل تأثيره المنوم وهو فعال في الصرع الكبير والصرع الجزئي البسيط ، وتفضله بعض المراكز العلاجية في علاج الصرع الحراري febrile convulsion وقائيا في الاطفال . آلية فعله تتضمن عمله كشاد لناقل GABA ، التركيز العلاجي الفعال في البلازما 10-40 نانوغرام /مل ، يعطى

بجرعة 2-5و2 ملغم /كغم من وزن المريض (60-200 ملغم يوميا) على شكل جرعة واحدة مساءا او جرعتين صباحا ومساءا يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويخترق حاجز الدم الدماغ بسرعة وبحرية ، 75 % من الدواء يؤيض بالجهاز المايكروسومي للكبد و25 % منه تطرح غير متأيضة في البول ، ويعد الفينوباربيتال من الادوية التي تحدث الحث الانزيمي وتسرع من ايض بقية الادوية .

فينوباربيتال

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن النعاس والنوم ،الدوار وربما اعراض ذهانية حادة مع الاستخدام المزمن . ويحدث الغثيان والقيء والطفح الجلدي . ويجب عدم ايقاف الدواء سريعا لان ذلك يؤدي الى معاودة النوبات الصرعية rebound seizures .

ميفوباربيتال mephobarbital

وهو ن - مثيل فينوباربيتال هو دواء يزال منه المثيل في الجسم ليتحول الى فينوباربيتال لذا فان له نفس الاستخدامات ويعطى بجرعة 400-600 ملغم /يوميا .

ميفوباربيتال

بريميدون primidone

وهو دواء وان وضع تحت هذه المجموعة لكنه ليس حقيقيا من البربجيوريت حيث انه من مشتقات البايرامدين دايون pyrimidine dione لكنه يؤيض في الجسم الى فينوباربيتال وفنيل اثيل مالون أمايد phenyl ethylmalonamide لذا فانه يشابه الفينوباربيتال في فعله واستخداماته ، يفضل الابتداء به بجرعة قليلة 100 ملغم وقت النوم تزداد تدريجيا اذا كان ضروريا الى 250 ملغم او أكثر مقسمة الى اربع مرات يوميا ، التركيز العلاجي 10-25 نانوغرام /مل ومن الممكن الوصول اليه بعد 3-4 أيام من العلاج . يحدث النوم والدوار والترنخ وعند اعطائه اثناء الحمل يعطى معه فيتامين K لتفادي النزف لاحقا لدى الام والجنين .

بريميدون

كاربامازبين carbamazepine :

يرتبط هذا الدواء كمياويا بمضادات الكآبه وهو فعال في علاج الصرع العام الكبير والصرع الجزئي البسيط والمعقد والصرع النفسي والتهاب العصب مثلث التوائم trigeminal neualgia ، الكاربامازبين يقلل من تجمع جهود الفعل غير الطبيعيه في الدماغ بغلق أقنية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل في البؤر الصرعيه في الدماغ وانتشارها ، يمتص الكاربامازبين من الجهاز الهضمي ببطئ ويدخل الدماغ سريعا لذوبانيته العاليه في الدهون ، يؤكسد الكاربامازبين الى كاربامازبين 10،11- ابوكسايد ، وهو مؤيض فعال ، عمر النصف لتصفية الدواء للجرعه الواحده هو 30-40 ساعه وبعد الاستخدام الطويل فان عمر نصف التصفيه يصبح 10-25 ساعه ، أن الدواء يحدث الحث الانزيمي ويعجل من ايضه . كما ان اعطاءه مع مضادات الصرع الاخرى يؤدي الى تأخير أيضه وتراكمه لذا يفضل عدم اعطاء

الكاربامازبين مع مضادات الصرع الاخرى . يحدث الكاربامازبين اعراضا جانبيه منها الدوار المؤقت والترنح ، فقر دم لاتكويني aplastic anemia وانخفاض أعداد كريات الدم البيض وقرح الفم ونزوفات الجهاز الهضمي ، وسجل انه يحدث تاثيرات جانبيه سميه على الكبد والقلب ولكن في حالات نادره ، يفضل اجراء فحوصات الدم والكبد بشكل دوري اثناء العلاج . ان الجرع العاليه منه تحدث سوء الحركه والهلوسه والصرع والاغماء . ان استخدام الكاربامازبين اثناء الحمل يحدث تشوهات جنينيه منها تأخر النمو وعدم تنسج اظافر الاصابع وتشوهات قحفيه ووجهيه. يحضر الكاربامازبين على شكل حبوب ويعطى بجرعه 15-10 ملغم / كغم من وزن الجسم (1200-600 ملغم للبالغين يوميا و 500-200 ملغم للاطفال يوميا) . التركيز العلاجي 4-10 نانوغرام / مل .

الاوكسي كاربازبين oxycarbazepine : هو مشتق 10 كيتو للكاربامازبين 10-keto carbamazepine وعند تعاطيه يتحول الى مؤيضات 10- احادي الهايدروكسيل 10- mono hydroxyl . ان هذا المؤيض الفعال يغلق أقنية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل غير الاعتياديه ، وله فعاليه مشابهه للكاربامازبين ولكن لم يسجل عليه سميه على الكبد ونخاع العظم ، كما انه أقل في احداث الحث الانزيمي من الكاربامازبين ، لكنه يقلل فعالية موانع الحمل الفميه oral contraceptive.

كاربامازبين

حامض الفالبرويك valproic acid و صوديوم فالبرويت Na-valproate:

ويستخدم في الصرع الصغير والصرع الرمعي العضلي myoconic كما انه يقلل حدوث وشدة نوبات الصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic – clonic ، يعمل كمضاد للصرع بآليات منها أثباطه أيض الناقل الاثباطي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي GABA وذلك باثباطه انزيم الفا- كيتوكلوتريك ترانسفرير الذي يحول GABA الى الفا حامض كيتوكلوتاريك ، كما ويثبط انزيم كابا – ترانسامنيز GABA-Transaminase الذي يحول GABA الى سكسنيل شبيه الالدهايد . كما ان حامض الفالبرويك يعيق عمل أقينة الكالسيوم .

حامض الفالبرويك

الدواء فعال ويمتص بسرعة من المسلك الهضمي وحوالي 90% منه تطرح غير متأيضة والـ 10% المتبقية تؤيض بالجهاز المايكروسومي وتطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول . التركيز العلاجي لحامض الفالبرويك هو 50-100 نانوغرام /مل ويعطى بجرعة 200-1200 ملغم يوميا مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءاً ، يحدث الدواء الغثيان والقيء والنعاس والترنح وارتعاش الاطراف ، ينشط حامض الفالبرويك انزيم SGPT ويحدث سمية على الكبد ويجب تقييم وظائف الكبد بشكل دوري عند العلاج به . سجل في بعض الحالات طفح جلدي وسقوط الشعر وتثبيط تجمع الصفائح الدموية وقلة اعدادها . للدواء العديد من التداخلات الدوائية حيث انه يزيح الفنتوباربيتال من الارتباط ببروتينات البلازما ويثبط ايضه الكبدي فيؤدي الى ظهور التأثيرات السامة للفينوباربيتال ، كما انه يزيح الفينيتونين من الارتباط ببروتينات البلازما ويزيد سميته . السمتدين والساليسليت تزيح الفايبرويت من

البروتينات وتزيد في سمييته . الكاربامازبين يحث الانزيمات الكبدية ويعجل في ايض حامض الفالبرويك ويقلل من فعاليته .

كابا بنتين Gabapentin

وهو حامض أميني نضير analog لناقل GABA ، آلية عمله لازالت غامضه وربما يتداخل مع قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، ولم يسجل ان له تأثير على مستقبلات الـ GABA ، وهو فعال في الصرع الجزئي والصرع الكبير التوتري – الارتجاحي الثانوي المنشأ .

كابابنتين

الامتصاص يعتمد على الجرعة وليس امتصاصا خطيا linear ، لا يرتبط ببروتينات البلازما ولا يتأيض ولا يحدث حثاً لانزيمات الكبد . ويطرح عن طريق البول ، نصف عمره قصير 5-8 ساعات ويعطى الدواء 2-3 مرات يومياً ، الجرعة 2400 ملغم يوميا من أعراضه الجانبية الأرق والدوار والترنح والصداع والأرتعاش العضلي .

توبيراميت Topiramate

وهو من السكريات الاحادية ، آليه فعله تتضمن غلق قنوات الصوديوم المحكومه بالشحنة وتنشيط فعل ناقل GABA كما انه يقلل الفعل التحفيزي للكاينيت kainite يمتص الدواء بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي ولا يتأثر بالغذاء ، يرتبط ببروتينات البلازما (15%) ، ويؤيض منه 20-50 % ولا يعطي مؤيضات فعالة . ويطرح الدواء مع مؤيضاته في البول ، عمر النصف للدواء 20-30 ساعة ويزداد مع الخلل الوظيفي الكلوي او الفشل الكلوي .

توبيراميت

يتداخل مع ادوية الصرع الأخرى ولكن يكون التوبيراميت topiramate هو المتأثر غالبا ، يجب زيادة جرعة الأيستروجين في موانع الحمل الفمية الاستخدام عند اعطائها مع التوبيراميت لاعطاء نفس الفعل . يستخدم التوبيراميت في الصرع الجزئي والصرع العام الكبير التوتري – الارتجاجي . الجرعة 200-600 ملغم يوميا ، ومن المفضل الابتداء بـ 50 ملغم يوميا وتزداد تدريجيا لتفادي الأعراض الجانبية ، أغلب الأعراض الجانبية تحدث في أسابيع العلاج الأربع الأولى وتشمل الأرق ، التعب والدوار وبطئ العمليات الأدراكية ، تنمل ، خدر ، وعصبية المزاج ، وان حدوث الزرق (الكلوكوما) مع أضطراب الرؤيا يقتضي ايقاف العلاج .

فيكاباترين vigabatrin

وهو كاما – فنيل- كابا Y-vinyl-GABA ويعد أحد الادوية الجديدة التي تستخدم لعلاج الصرع وهو مثبط بشكل معكوس لانزيم الكابا أمينوترانسفريز GABA - amino transferase ، الانزيم المسؤول عن أيض الـ GABA كما انه يحفز تحرر الكابا الى الاشتباك العصبي ، وهو فعال في مدى واسع من انواع الصرع خصوصا الصرع الجزئي. عمر نصف الدواء 6-8 ساعات وان فعاليته أطول من هذه الفترة ، يعطى للبالغين بجرعة فمية 500 ملغم مرتين يوميا ومن الممكن زيادتها بحيث لاتتعدى 2000-3000 ملغم في اليوم . اعراضه الجانبية تتضمن الدوار وزيادة الوزن والاختلاط الذهني وأعراض ذهانية ولذا يجب تفادي اعطاءه لدى مرضى الذهان. ان الاستخدام المطول للدواء يحدث اضطراب في حقول الرؤية في ثلث المرضى المعالجين وهذا التأثير الجانبي قد لا يكون معكوسا عند قطع العلاج .

فيكاباترين

لاموترجين Lamotrigine

وهو من مشتقات فنيل ترايازين phenyl triazines يثبط هذا الدواء أقنية الصوديوم وأقنية الكالسيوم وهوفعال في الصرع البؤري focal epilepsy والصرع العام والصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي في الاطفال والصرع الجزئي في الكبار . يمتص الدواء بشكل كامل من الجهاز الهضمي ، أرتباطه ببروتينات البلازما 55% ، يتأيض ويطرح كمقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول ، عمر النصف للدواء 24 ساعة ويقل عمر النصف هذا الى 13-15 ساعة في المرضى الذين يتعاطون الادوية التي تعمل حثا انزيميا . يعطى الدواء بجرعة 100-300 ملغم يوميا ، تركيزه العلاجي 3 مايكروغرام / مل .

لاموترجين

يحدث الدواء اعراض جانبية منها الصداع واختلال الرؤية والدوار والارق واحيانا الطفح الجلدي والتهابات جلدية خصوصا في الاطفال (1-2%) قد لا تخلو من الخطورة .

تياكابين tiagabine

وهو احد مشتقات حامض نيبيكوتك nipecotic وهو مثبط لاعادة اخذ (التقاط) الـ GABA من الاشتباك العصبي لذا يعد منشطا لفعل الكابا والدواء فعال في ايقاف النوبات الصرعية في الصرع البؤري focal المقاوم للعلاج ببقية الادوية . الدواء يمتص بشكل جيد عند اعطاءه عن طريق الفم ويتأخر امتصاصه عند اعطائه مع الغذاء ، نسبة الارتباط ببروتينات البلازما 95% ويزيحه من هذا الارتباط ويزيد في سميته كل من الفنيتوين ، الكاربامازبين والفينوباربيتال . يؤيض باكسدة حلقة الثايوفين thiophene ring والاقتران بحامض الكلوكورونك ،2% من الدواء فقط تطرح بشكل غير مؤيض . اغلب طرح الدواء 65% عن طريق الصفراء و25% عن طريق البول . عمر نصف الدواء في البالغين 9 ساعات ويقل كلما اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي .

تياكابين

الجرعة العلاجية 16-56 ملغم /يوميا تقسم الى اربع جرع يومية ، قد يحدث العصبية والدوار والأرتعاش العضلي وفقدان التركيز والكأبة . وعند حصول الاختلاط الذهني والارق والترنح يجب ايقاف الدواء .

فيلباميت Felbamate

فيلباميت له فعالية واسعة ضد أنواع من الصرع خصوصا الصرع الجزئي غير ان استخدامه مقتصرا على الحالات التي لا تستجيب للعلاج وقد وضع ضمن الخط الثالث في علاجات الصرع بسبب احداثه لفقر الدم اللاتكويني aplastic (1: 4000 من المعالجين به) وفشل

الكبد. تتضمن آلية فعل الدواء غلقه لمستقبلات الكلوتاميت ن- مثيل – د - اسبارتيت NMDA ويغلق قنوات الكالسيوم ، ويغلق قنوات الصوديوم المحكومه بالشحنه ، عمر نصف الدواء 20 ساعة يقل مع اعطاء الفنيتوين والكاربامازبين ، يؤيض باضافة الهايدروكسيل والاقتران ، وكمية كبيرة من الدواء تطرح غير مؤيضة في البول ، الجرعة اليومية 2000-4000 ملغم في البالغين والتركيز العلاجي الفعال 30- 100نانوغرام / مل .

فيلياميت

زوينسمايد zonisamide

وهو من مشتقات السلفنميدات ، يغلق أقنية الصوديوم وربما يغلق أقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، فعال ضد الصرع الجزئي والصرع الكبير العضلي الأرتجاجي وبعض حالات صرع الأطفال والصرع العضلي الرمعي . يعطى بجرعة 100-600 ملغم يوميا للبالغين ومن 4-12 ملغم /يوميا للاطفال . يمتص عن طريق الجهاز الهضمي وينتشر بشكل جيد في الجسم ويرتبط بنسبة قليلة ببروتينات البلازما ويطرح عن طريق الكلية . عمر النصف للدواء 50-60 ساعة ويقل الى 20-30 ساعة اذا اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي . يطرح عن طريق البول على شكل 20% من الدواء مؤيضات مؤستلة acetyl methabolites و30% غير مؤيض و50% مقترنات مع حامض الكلوكورونك يحدث الدواء الدوار والطفح جلدي .

زوينسمايد

ليفيتراسيتام Levetracetam

وهو نضير للبايراسيتام piracetam analog يستخدم لعلاج الحالات المقاومة للصرع الجزئي مازالت آلية عمله غير معروفة يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي ولا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يعطى بجرعة ابتدائية 500 ملغم مرتين يوميا عن طريق الفم تزاد الى 3000 ملغم يوميا عند الحاجه ، تعطى الجرعة ذروة التركيز في البلازما بعد 80 دقيقة ، ارتباطه ببروتينات البلازما اقل من 10% عمر النصف 6-8 ساعات وربما اكثر لدى الشيوخ ، ان ثلثي الدواء يطرح بشكل غير مؤيض في البول . ليست له تداخلات دوائية ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار واضطرابات النوم والصداع .

ليفيتراسيتام

اعتبارات سريرية

ان مريض الصرع يكون طبيعيا بين النوبات الصرعية ، وربما يتعب المريض ويحتاج الى الراحة بعد النوبة الصرعية ولكن عموما يستطيع ان يمارس نشاطاته في اليوم التالي ، غير ان مرضى الصرع يبقون خائفين من حصول النوبة في الاماكن العامة ومن ثم فانهم يواجهون التمييز وقد يفقدون اصدقائهم او مهنهم ، كما ان المرضى غير المسيطر على وضعهم لا يسمح لهم بالسياقة .

وعموما ان هناك الكثير من الادوية تستخدم لعلاج الصرع ولاستخدام اي منها فان هناك العديد من الاعتبارات ينبغي ان تؤخذ بنظر الاعتبار .

ان ادوية الصرع لا تشفي مرض الصرع ولكنها فقط تمنع حدوث النوبات الصرعية ولذا ينبغي اخذ هذه العلاجات ربما طيلة الحياة ، وبالرغم من ان اغلب الادوية المستخدمة لعلاج الصرع أمينة الاستخدام ولكنها احيانا قد تحدث اعراض جانبية مهددة للحياة مثل اثباطها لوظائف نخاع العظم او سميتها على الكبد ، فضلا عن ان اغلبها لها اعراض جانبية من الممكن تحملها .

كما انه يجب ان تتأكد من السبب الذي يقف خلف بعض انواع الصرع كالتسمم ببعض الادوية او وجود بعض الامراضيات مثل الاورام والاخماح infections والتي يجب علاجها أولا ويجب التأكد من ان النوبة الصرعية مزمنة وليست عرضيه ناجمه عن سبب آخر ، كما ويجب تشخيص نوع الصرع قبل الشروع بالعلاج واختبار نوع الدواء لان الانواع المختلفة للصرع تحتاج علاجات مختلفة ويجب الابتداء بعلاج مفرد وان لم يكن فعالا فمن الممكن استبداله بعلاج مفرد اخر وعدم استخدام العلاج المزدوج الا في الحالات المقاومة للعلاج المفرد . وعند العلاج المزدوج ينبغي تفادي التضاربات الدوائية .

مضادات الكآبـــه واملاح الليثيوم Antidepressants and Lithium salts

الكآبة depression :هي شعور بالحزن واليأس والاحباط وعدم المتعة بالنشاطات الاعتيادية واضطراب المزاج والشعور بالأثم يترافق مع أعراض نفسوجسمانية منها الأرق والصداع والامساك وعسر الهضم وفقدان الشهية وربما يصاحبها الهوس وأفكار انتحارية .

أشارات الدراسات الكيمياحيوية الى ان الكآبة يصاحبها نقص في الأمينات الدماغية او مستقبلاتها خصوصا النورادرينالين والسيروتونين .

آلية عمل الادوية المضادة للكآبة

ان أغلب الأدوية المفيده سريريا في علاج الكآبة هي ادوية تنشط اما بشكل مباشر او بشكل غير مباشر ، النورأبنفرين (و) او السيروتونين في الدماغ ان ذلك يؤيد نظرية الأمينات في حدوث الكآبة ، التي تشير الى ان الكآبة تحدث اثر نقص الأمينات الأحادية مثل النورأبنفرين والسيروتونين في بعض مناطق الدماغ اما الهوس maina فيحدث نتيجة فرط افراز هذه النواقل . على أي حال ان نظرية الأمينات هي نظرية مبسطة للأمور ذلك لان هذه النظرية تفشل في تفسير كون أدوية الكآبة والهوس تغطي نقص النواقل الأمينية بشكل سريع غير ان ظهور تأثيرها المضاد للكآبة او الهوس يحتاج لعدة اسابيع . فضلا من ان فعالية مضادات الكآبة في أثباط التقاط re-uptake النواقل العصبية لاتتناسب مع تأثيرها السريري. ان ذلك وضع افتراضاً مفاده ، ان اثباط التقاط النواقل العصبية هو تأثير أولي للدواء والذي قد لا يكون مسؤولا مسؤولية مباشرة عن الفعالية المضادة للكآبة . وقد أفترض ان كثافة المستقبلات ماقبل الاشتباك (التي تثبط افراز الأمينات) تبدأ بالتناقص بعد 2-4 أسابيع من العلاج وان انخفاضها يؤدي الى اثباط فعلها الكابح لتصنيع وتحرر الأمينات في الأشتباكات العصبية ، وان ذلك هو المسؤول عن الفعل المضاد للاكتئاب .

تصنيف مضادات الكآبة

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة tri cyclic antidepressants

امبرامين impramine

ديسبرامين desipramine

كلومبرامين clomipramine

ترايمبرامين trimipramine

اميتربتلين amitriptyline

نورتربتلين nortriptyline

بروتربتلين protriptylin

دوكسبين doxepin

2- مضادات الكآبة المثبطة لانزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO-Inhibitors

فنلزين phenelzine

ترانيل سبرومين tranylcypromine

3- مضادات الكآبة غير المتجانسة

- الجيل الثاني 2nd generation	- الجيل الثالث 3rd generation
اموكسابين amoxapine	ميرتازابين mirtazapine
مابروتلين maprotiline	فينلافكسين venlafaxine
ترازودون trazodone	نيفازودون nefazodone
بيوبروبيون bupropion	

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين Serotonin re-uptake inhibitors

فلوكسيتين fluoxetine

باروكستين	paroxetine
سيرتالين	sertaline
فلوفوكسامين	fluvoxamine
سيتالوبرام	citalopram

1-مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة Tricyclic ontideprassants

تتكون مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة من حلقتي بنزين سداسية مفصولتين بحلقة سباعية . تمتاز هذه الأدوية بقدرتها على اعاقة التقاط الأمينات (النورأبنفرين والسيروتونين) في المشابك العصبية كما ان لها فعلا غالقا لمستقبلات المسكرين والسيروتونين ومستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهستامين وفعلا محاكيا لفعل الكوندين على القلب.

امبرامين **ديسبرامين** **كلومبرامين** **بروتربتلين**

ترايمبرامين **اميتربتلين** **نورتربتلين** **دوكسبين**

التأثيرات الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تستخدم لعلاج الكآبة وعدم الاتزان العاطفي وحالات التشاؤم والسوداوية وحالات الهذيان المبطن بالكآبة و الذهان الوسواسي و الآثار النفسوجسمانية لبعض

الأمراض ، والميل للانتحار ،و يستخدم الأمبرامين لعلاج التبول الليلي في الاطفال (أكبر من 6 سنوات) باحداثه تقلص العاصرة الداخلية للمثانة ، وتستخدم مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة خصوصا الاميتربتلين لعلاج الآلام المزمنة في العديد من الحالات التي لا يعرف فيها مصدر الألم . ان تأثيرها المضاد للكآبة بطيء ويحتاج الى أسبوعين او أكثر ، لقد سجل حدوث اعتياد فيزياوي ونفسي على مضادات الكآبه ثلاثية الحلقه مما يتطلب الانسحاب التدريجي منها خصوصا وانها من الأدويه التي تستخدم لفترة طويلة لعلاج الاكتئاب دون ان تفقد فعاليتها .

الحركية الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ذائبة في الدهون تمتص بسرعة عن طريق الفم وتصل ذروة تركيزها في البلازما خلال ساعة ، تتوزع هذه الادوية في مختلف انسجة الجسم ونسبة ارتباطها ببروتينات البلازما عالية تصل الى اكثر من 90% ، تتأيض بالأنزيمات الكبدية بأزالة المثيل من السلسلة الجانبية كما يؤيض الأمبرامين الى دسبرامين ونفس الشئ بالنسيه للأميتربتلين والدوكسبين ، كما ان البعض يتأيض بإضافة الهايدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونك . اعمار النصف لهذه الادوية متفاوتة كثيرا فهي قصيرة بالنسبة للامبرامين وطويلة الكلوبرامين والدسبرامين والنورتربتلين والبروتربتلين. تطرح هذه الادوية عن طريق البول ويطرح 70% منها تقريبا خلال 72 ساعة باستثناء الدوكسبين الذي يطرح بشكل اسرع حيث تطرح اغلب الجرعة خلال 24 ساعة (جدول رقم 15).

التأثيرات الجانبية :

ان هذه الادويه بغلقها للمستقبلات المسكرينية تحدث اضطراب الرؤية وجفاف الفم ، وارتداد البول والامساك وتعاظم الزرق (الكلوكوما) والصرع . كما ان زيادة نشاط أمينات الكتيكول يؤدي الى فرط تحفيز قلبي وربما يكون خطيرا مع الجرع العالية ، ان مضادات الكآبة ثلاثية

الحلقة تغلق مستقبلات ألفا الادرينالية وتحدث انخفاض ضغط انتصابي ومنعكس تسارع القلب وقد يكون ذلك خطيرا في الشيوخ . كما ان هذه الادويه تحدث النعاس نتيجة غلقها لمستقبلات الهستامين H1 ، كما انها قد تحدث زيادة الوزن واضطراب الوظيفة الجنسية لدى الذكور والاناث .

جدول رقم 15:بعض مواصفات مضادات الكآبة ثلاثة الحلقة tricyclic

الاعراض الجانبية	المؤيضات الفعالة	نصف العمر البلازمي /ساعة	اغلاق مضخة الامين			التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	التأثير المنوم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	الجرعة ملغم	الادوية
			الدوبامين	النورابنفرين	السيروتين					
النعاس ، تأثيرات محاية للجهاز العصبي الودي ،الارتعاش والارق ، تأثيرا مضادة للمستقبلات المسكرينية (اضطراب الرؤية والامساك واختلاطات ذهنية ،ارتداد البول) انخفاض ضغط الدم الانتصابي ، لانظامية القلب ، ربما تهيج الذهان والنوبات الصرعية وقد تحدث تغيرات صماوية مثل زيادة الوزن واضطرابات الوظائف الجنسية	نورتربلين	46-31	5	++	+++	+++	+++	200-80	200-75	اميتربتلين Ampitriptyline
	دس متيل	84-22	5	+++	+++	++	+++	700-240	300-75	كلومبرامين clomipramine
	هايدروكسي	62-14	5	+++	5	+	+	125 <	200-75	دسبرامين desipramine
	دسمثيل	24-8	5	+	++	+++	+++	150-30	300-75	Doxepin دوكسبين
	دسبرامين	24-9	5	++	+++	++	++	180<	200-75	impramineامبرامين
	10- هايدروكسي	93-18	5	++	+++	++	++	150-50	150-75	نورتربتلين nortriptyline
	-	198-54	؟	+++	؟	++	5	170-70	40-20	بروتربتلين protriptyline
								-	200-75	ترايمبرامين trimipramine

2-مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين MAO – inhibitors

كانت من اوائل الادويه التي أستخدمت كمضادات للكآبه حيث ان الأبرونيازايد Iproniazid من اوائل الادويه من هذه المجموعه الذي أستخدم في علاج الكآبه ثم أهمل استخدامه لظهور

أدويه أقل سميه منه . ان كل مثبطات أنزيم الأوكسديز أحادي الأمين معكوسة الفعل وغير خصوصية ، لانها تثبط كل من MAO_A و MAO_B ، انها تتحول الى مركبات فعالة ترتبط ارتباطا تكافؤياً بالانزيم ، تقسم الادوية المثبطة لأنزيم الأوكسيدز أحادي الأمين الى المركبات الهايدرازينية hydrazine وغير الهايدرازينية ومن المركبات الهايدرازينية **فينيلزين phenelzine** ومن المركبات غير الهايدرازينية داوء **ترانيل سبرومين tranylcypromine**.

فينيلزين **ترانيل سبرومين**

آلية عمل مثبطات انزيم الاوكسيديز احادي الامين :

عند تحرر النواقل الأمينية ، النورأبنفرين والسيروتونين من العصب الى الأشتباك العصبي وارتباطها بمستقبلاتها فان الجزء الأكبر من هذه النواقل يعاد أخذها (التقاطها) re-uptake ، والجزء المتبقي يؤيض بانزيمات MAO و COMT ، وان مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين تثبط أيض الأمينات الدماغية وتطيل من فترة فعلها في الأشتباك العصبي مؤدية الى تعويض النقص الحاصل فيها في حالات الاكتئاب .

وعموما لقد تحدد أستخدام مثبطات الأوكسديز أحادي الأمين بسبب ان هذه الأدوية تتطلب تحديدات غذائية كثيرة لتداخل الكثير من الأدويه والأغذيه مع عملها .

تمتص هذه الأدوية بشكل جيد عن طريق الفم ويتطلب فعلها المضاد للكآبة 2-4 أسابيع من العلاج ، تتوزع هذه المركبات بشكل جيد في الجسم وتؤيض مركبات الهيدرلازين بواسطة الأستلة .

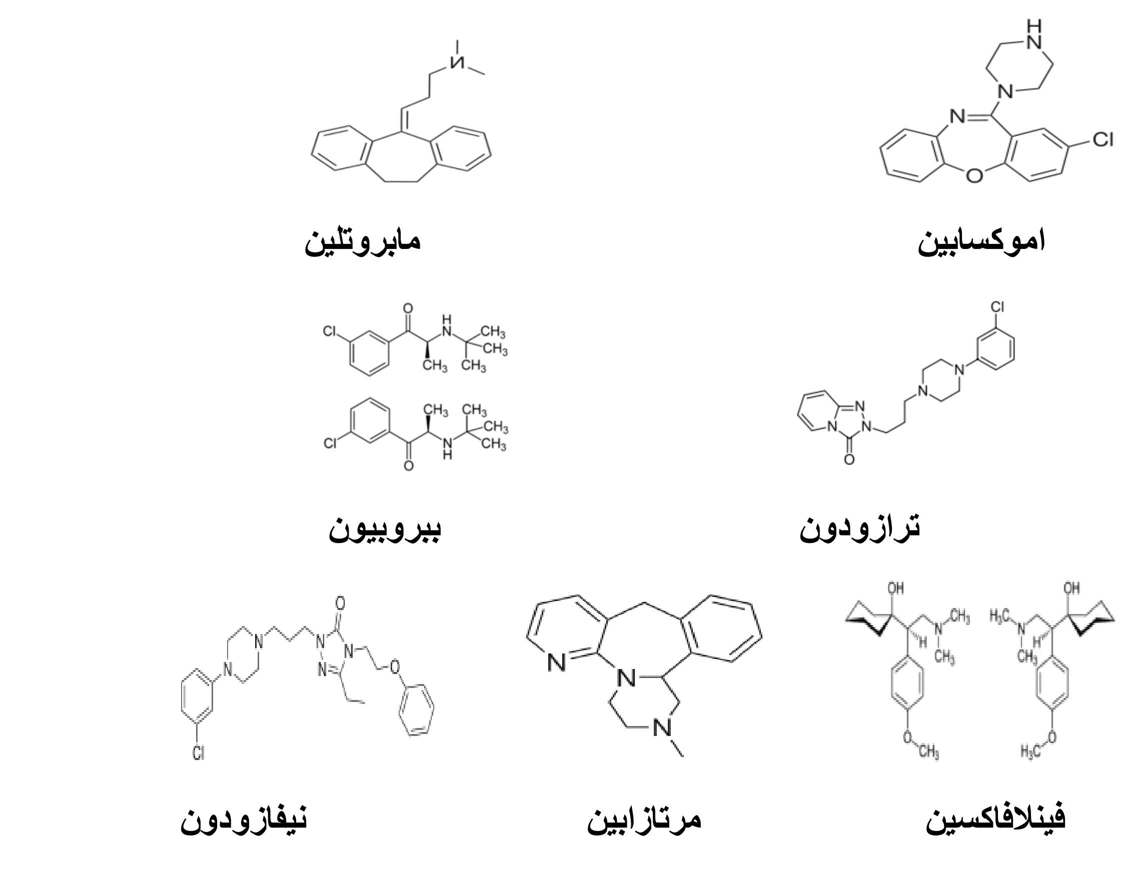
تستخدم هذه المركبات لعلاج الكآبة في المرضى الذين لايستجيبون لبقية الأدوية او يكونون حساسين لها وربما يستفيد منها المرضى الذين يعانون من القلق او الخوف او المزاج المتقلب او الأعراض النفسية الحركية او الذين يعانون من الكآبة اللانمطية atypical أكثر من بقية المرضى . يعطى **الفينيلزين** بجرعة 15-45 ملغم يوميا والجرعة القصوى 75 ملغم/يوم. **ترانيل سبرومين** هو مركب غير هايدرازيني فعال في اثباط الاوكسيديز احادي الامين له تأثير محفز مشابهه للامفيتامين الجرعة العلاجية 20-30 ملغم .

الاعراض الجانبية لمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين .

تتضمن الأعراض الجانبيه المصاحبه لأستخدام مثبطات الاوكسيديز أحادي الأمين ارتفاع ضغط الدم العاصف crises خلال العلاج عند تعاطي الأغذية او المشروبات التي تحوي على تراكيز عالية من التايرامين tyramine وأمينات اخرى ، ربما تحدث هذه الأدوية انخفاض ضغط انتصابي ، دوار، عسرة البول ، جفاف الفم ، أضطرابات القذف المنوي ، الوهن والتعب العام والصداع ، ويفضل عدم أستخدامها في مرضى الاضطرابات الكبدية او عند المرضى الذين يستخدمون غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية او المرضى الذين يعانون من الكلوكوما. تتداخل مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين مع مثبطات الجهاز العصبي لانها تزيد في التأثير المنوم لهذه الادوية . ويفضل عدم اعطاء هذه الادوية مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة .

3-المجموعة غير المتجانسة التركيب (الجيل الثاني والجيل الثالث):

ادخلت هذه المجموعة للاستخدام بين عام 1980و 1996 منها أربعة صنعت على أنها الجيل الثاني وهي : **أموكسابين amoxapine ومابروتلين maprotiline** وهما يشبهان في تركيبهما مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ، **وترازودون trazodone وببروبيون bupropion** وهما ذوي تركيبة مختلفة ، فيما تشمل أدوية الجيل الثالث **فينلافاكسين venlafaxine** ، **مرتازابين mirtazapine ونيفازودون nefazodone** .



ان الحركية الدوائية لهذه المركبات تشبه الحركية الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقة وبعضها له مؤيضات فعالة ، كما ان كل من ترازودون وفنلافكسين لهما عمر نصف قصير مما يتطلب اعطائهما عدة مرات في اليوم عند بداية العلاج ومن ثم بالامكان اعطائهم مرة واحدة يوميا .

ان **أموكسابين** هو مؤيض لدواء **لوكسابين loxapine** المضاد للذهان ويملك أيضا فعالية غالقة لمستقبلات الدوبامين وان امتلاكه لفعالية مضادة للكآبة وفعالية مضادة للذهان يجعله ملائما لعلاج الكآبة لدى مرضى الذهان ، على أي حال ان مضاددته للدوبامين جعله يحدث أعراض الباركنسونية الثانوية وانقطاع الحيض اثر ارتفاع البرولاكتين .

جدول رقم 16: بعض خصائص مضادات الكآبه غير المتجانسه الجيل الثاني والثالث

الاعراض الجانبية	المؤيضات الفعالة	نصف العمر البلازمي /ساعة	اغلاق مضخة الامين			التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	التأثير المنوم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/مل	الجرعة ملغم	الادوية
			الدوبامين	النورابنفرين	السيروتين					
اعراض جانبيه مشابهة للدوية ثلاثية الحلقة	7-8 هايدروكسي	8	+	++	+	++	++	-	150-300	اموكسابين amoxapine
دوارن جفاف الفم ، التعرق ،الارتعاش ،تحفيز الذهان والصرع	هايدروكسي ثريوهايدرو	14-37	+	+,o	+,o	O	O	25-100	200-400	بيوبروبين bupropion
مشابهة للاعراض الجانبية لثلاثية الحلقة	دس مثيل	2-52	O	+++	O	++	++	200-300	75-300	مبروتلين maprotiline
الارق ،زيادة الشهيه ،زيادة الوزن ،الدوار،	دس مثيل	20-40	O	O	O	O	+++	-	15-60	ميرتازابين mirtazapine
الدوار ،الارق ،الغثيان،	هايدروكسي كلورفنيل تيرازين	2-4	O	O	+,o	+++	++	-	200-600	نيفازودون nefazodone
	كلوروفنيل ببرازين	4-9	O	O	++	O	+++	-	50-600	ترازودون trazodone
غثيان ،ارق، تعرق، دوار ،اضطراب الوظائف الجنسية	دس مثيل	10-40	o,+	++	+++	O	O	-	75-225	فينلافكسين velafaxine

مبروتلين هو مركب رباعي الحلقة وهو يشبه **دسبرامين** من حيث اثباطه لأعاد أخذ (التقاط) النورأبنفرين وله تأثيراً منوما ومضاد للكولين اقل مقارنة بـ **دسبرامين** . ان **ترازودون** ملائم كمنوم أفضل من فعله المضاد للكآبة . ان فعالية **نيفازودون** مشابهة لفعالية **ترازودون** ولكنه أقل كمنوم ويعد **نيفازودون** مثبط قوي للسايتوكروم 3أ4 . ويعتبر **فنيلافكسين** مثبط قوي لالتقاط السيروتونين ومثبط ضعيف لالتقاط النورأبنفرين وفي الجرع العالية (أكثر من 225 ملغم/يوم)

يحدث زيادة قليلة او متوسطة في سرعة القلب وضغط الدم التي تعود لاثباطه التقاط النورأبنفرين . **مرتازابين** مضاد كآبة له فعالية مضادة للهستامين عالية وتأثير منوم قوي كما ان استخدامه يصاحبه زيادة الوزن ويعد من الادوية الجيدة للمرضى الذين لا يستجيبون لمضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين والذين يستطيعون تحمل المرتازبين . بعض الخصائص الدوائية والاعراض الجانبية مثبته في جدول رقم 16 .

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين الأنتقائية

تمتاز هذه الادوية بانتقائيتها وخصوصيتها في اثباط ألتقاط السيروتونين ، حيث ان فعاليتها في اثباط التقاط السيروتونين 300-3000 مرة أقوى من فعاليتها في اثباط التقاط النورابنفرين ولديها فعالية قليلة جدا في اثباط التقاط الدوبامين . كما ان لديها فعالية بسيطة في غلق المستقبلات المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية ومستقبلات الهستامين H1 ، لذا فان الاعراض الجانبية الشائعة الحدوث مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة لا تحصل مع مثبطات التقاط السيروتونين مثل أنخفاض الضغط الانتصابي ، النعاس ، جفاف الفم ،أضطراب الرؤية ، ولان لهذه الأدوية أعراض جانبية قليلة وأمينة الاستخدام حتى مع زيادة الجرعة لذلك فانها أخذت دور المركبات ثلاثية الحلقة ومثبطات الأوكسيديز أحادي الأمين في علاج الكآبة . ان فعاليتها المضادة للكآبة تحتاج الى اسبوعين لكي تؤثر في تحسين المزاج وللفائدة القصوى تحتاج لـ12 اسبوع او أكثر .

جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عن طريق الفم وتعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 5 ساعات ، ليس هناك تأثيرا كبيرا للطعام على امتصاصها . فقط **سيرتالين** يحصل له أيض المرور الأول على الكبد first –pass . جميع هذه المجموعة تتوزع في الجسم بشكل جيد . الخصائص والحركية الدوائية والاعراض الجانبية كما تظهر في جدول رقم 17 .

جدول رقم 17: بعض خصائص مضادات الكآبه المثبطه لالتقاط السيروتونين

الاعراض الجانبية	المؤيضات الفعالة	نصف العمر البلازمي /ساعة	اغلاق مضخة الامين			التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	التأثير المنوم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	الجرعة ملغم	الادوية
			الدوبامين	النورابنفرين	السيروتين					
اضطرابات معدية معوية ،ضعف الرغبة الجنسية واضطرابات الوظائف الجنسية الاخرى ،اقلق والارق	دسمثيل	45-23	O	O	+++	0	O	غير معروف	60-20	سيتالوبرايم citalopram
	5- دس مثيل	59-27	O	O	+++	0	O	=	30-10	اسيتالوبرايم escitalopram
	نور فلوكستين	96-24	o,+	o,+	+++	+	+	=	60-10	فلوكستين fluoxetine
	لا توجد مؤيضات فعالة	63-7	O	O	+++	0	O	=	50-20	فلوفوكسامين fluvoxamine
	=	24	O	O	+++	0	+	=	200-50	باروكستين paroxetine
	دس مثيل	35-22	O	O	+++	0	+	=		سيرتالين sertaline

سيرتالين

باروكستين

فلوسيتين

فلوفوكسامين

سيتالوبرام

املاح الليثيوم Lithium salts

وتشمل هذه الاملاح

- سترات الليثيوم lithium citrate
- كاربونات الليثيوم lithium carbonate
- سلفات الليثيوم lithium sulfate

تستخدم أملاح الليثيوم في علاج أمراض الذهان والسوداوية والاكتئاب المبطن بالأنفصام كما انها فعالة في علاج 60-80 % من حالات الهوس mania وتحت الهوس hypomania وعلاج نوبات الأمراض الذهانية وتقلبات المزاج .

آلية التأثير

- يعتقد ان الليثيوم يؤدي فعله العلاجي من خلال تداخله مع الأشارات العصبية من خلال مستقبل يرتبط بالفوسفوتديل انوسيتول ثنائي الفوسفات (PIP_2) الذي يعمل كرسول ثاني second messenger حيث ان الليثيوم يتداخل مع اعادة تصنيع PIP_2 ويؤدي الى نضوبه في أغشية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي ، فيما لا يتأثر مستوى PIP_2 في الاعصاب المحيطية .
- يقلل الليثيوم نشاط انزيم NA-K-ATPase في غشاء الخلية حيث يحافظ هذا الانزيم على حركة وتوزان الشوارد electrolytes عبر الغشاء . ان نشاط هذا الانزيم يعتمد على المغنسيوم وان الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم .
- الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم ويعيق عمل الأدنليت سايكليز المعتمد على المغنسيوم الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الأدنوسين أحادي الفوسفات الحلقي .

الحركية الدوائية

يعطى الليثيوم عن طريق الفم ويمتص من الجهاز الهضمي سريعا ويعطي ذروة التركيز خلال 2-4 ساعات ، عمر النصف للدواء 24 ساعة . ويزداد عمر النصف مع الأستخدام المستمر ،

ولوحظ انه يصل الى 57 ساعة بعد سنة من العلاج . الليثيوم لا يرتبط ببروتينات البلازما وان تركيزه العلاجي المطلوب لعلاج الهوس هو 7ر0 - 4ر1 ملي مكافئ (4ر0 - 1 ملي مول /لتر) وان جرعة مقدارها 1200-2100 ملغم تعطي التركيز العلاجي المطلوب ، يتداخل الصوديوم مع امتصاص الليثيوم ويجب توخي الحذر في المرضى المحدد تعاطيهم لملح الطعام او الذين يتعاطون المدرارات لانهم سيكونون تحت خطر التسمم به .كما ان مرضى الخلل الكلوي تحت وطئة التسمم به ايضا .

الاعراض الجانبية :

تشمل الاعراض الجانبية أضطرابات هضمية، قلة الشهية والغثيان والقيء والأسهال ، وتحدث أملاح الليثيوم زيادة التبول ، التعب ، الدوار، واضطرابات عضلية تتمثل باختلاجات عضلية وترنح حركي وأرتعاش الأطراف وتلعثم الكلام ،

يؤثر الليثيوم على وظائف الغدة الدرقية يسبب الدراق بسبب خفضه لنشاط الغدة , تحدث أملاح الليثيوم تغييرات في تخطيط القلب (انخفاض او انقلاب موجة T) ، وكقاعدة لا يصلح الليثيوم لمرضى الكليتين او مرضى القلب والأوعية الدموية . وعموما ان لأملاح الليثيوم هامش أمان قليل فان تجاوز تركيزها في الدم 3ر1 – 5ر1 ملي مكافئ يؤدي الى حالة سبات واختلاجات عضلية ووهط قلبي ووعائي قد ينتهي بالوفاة .

المسكنات المركزية المورفينية opioid analgesics

عرف الأفيون منذ 7000 سنة حيث أشارت بردية ابرز المصرية Ebers الى انه كان يستخدم في علاج المغص عند الأطفال وورد في ملاحم هوميروس باعتباره الدواء الذي يهدئ الألم والغضب ويمحو من الذاكرة كل أثر للأحزان ، عرف أيضا في آسيا الصغرى وأوربا بان عصارته تحوي على مواد مزيلة للآلام وتحدث النوم وتوقف الإسهال ، وان الجرع القليلة منه تحدث النشوة والسرور euphoria وبقي الأفيون يستخدم كمادة خام حتى تم تنقية المورفين من عصارته على يد سيرتورنر Serturner عام 1806 واشتق اسم المورفين من مورفوس Morpheus وهو اله النوم لدى الإغريق .

قلويدات الأفيون

الأفيون هو الخلاصة أو العصارة اللبنية الجافة لثمار نبات الخشخاش somniferum Papavar ، يحتوي على مزيج من القلويدات وتقع على نوعين

1- قلويدات البنزيل ايزوكوينولين penzylisoquinoline alkaloids

وتشمل المورفين morphine نسبته 10% من عصارة الأفيون opium juice والكودايين codeine ونسبته 0,5% من عصارة الأفيون ، وثبايين thebaine ونسبته 1% من عصارة الأفيون .

2- قلويدات الفينانثرين phenanthrene alkaloids

وتشمل بابافرين papaverine ونسبته 1% من عصارة الافيون وناركوتين narcotine (ناسكابين nascapine) ونسبته 0,6% من عصارة الافيون ونارسين narceine ونسبته 0,3% من عصارة الافيون .

المستقبلات الافيونية

ترتبط الافيونات مع مستقبلات بروتينية في غشاء بعض الخلايا في الجهاز العصبي المركزي وفي النهايات العصبية في الجهاز العصبي المحيطي وفي بعض خلايا المسلك المعدي المعوي وفي أجزاء أخرى .

المورفينات تحدث التسكين من خلال فعلها على اجزاء في الدماغ تحوي على مورفينات داخلية هي ببتيدات في طبيعتها الكيمياوية ، هناك ثلاث عوائل من الببتيدات المشابهة للافيونات تفرز داخلياً opioid peptides وهي :

مجموعة الانكفالين enkephaline ومجموعة الاندورفين endorphins ومجموعة الداينورفين dynorphines (جدول رقم 18)

جدول رقم 18: مستقبلات شبيهات المورفينات الداخلية ، إلفة شبيهات المورفينات الداخلية لهذه المستقبلات وبعض وظائف هذه المستقبلات

نوع المستقبل	وظائف المستقبل	الفة شبيهات المورفينات الداخلية
ميو M(mu)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، التنويم ،تثبيط التنفس ، تقليل حركة المسلك المعدي المعوي ، السيطرة على الافراز الهرموني وافراز النواقل العصبية	الاندورفين>الانكفالين >الداينورفين
دلتا (delta)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،السيطرة على الافراز الهرموني وافراز النواقل العصبية	الانكفالين>>الاندورفين والداينورفين
كبّا k (kappa)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،التأثيرات النفسية ،يقلل حركة المسلك المعدي المعوي	الداينورفين>>الاندورفين والانكفالين

توزيع مستقبلات المورفينات الداخلية

تتواجد المستقبلات المورفينية في خمس مناطق في الجهاز العصبي المركزي فضلاً عن تواجدها في الالياف العصبية الحسية المحيطية وخلايا الجهاز المناعي .

1- قنطرة الدماغ brainstem: المستقبلات المورفينية تتوسط التنفس ، السعال ، الغثيان ، القيء، المحافظة على ضغط الدم ، قطر البؤبؤ ، والسيطرة على الافراز المعدي .

2- المهاد الاوسط medial thalamus : هذه المنطقة تتوسط الآلام العميقة .

3- الحبل الشوكي spinal cord: ان المستقبلات في المادة الجلاتينية للدماغ تستخدم في استقبال المعلومات الحسية والتعامل مع الحوافز المؤلمة الواردة .

4- تحت المهاد hypothalamus : وهذه المستقبلات تؤثر على افرز الغدد الصماء .

5- الجهاز الحوفي limbic system : وان اغلب المستقبلات في هذه المنطقة تتركز في اللوزة amygdale وتؤثر على الجوانب العاطفية و يعتقد ان لا علاقة لها بالالم .

6- المستقبلات المورفينية الطرفية : المورفينات ايضاً ترتبط بالالياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها . وتثبط تحرر المواد ما قبل الالتهاب المحفزة excitatory proinflammatory (مثلاً substance p) من هذه النهايات .

7- كما توجد المستقبلات المورفينية في الخلايا المناعية ومن غير المعروف لحد الان مدى ارتباط هذه المستقبلات في الاستجابة والتحسس للمحفزات المؤلمة .

تصنف الافيونات على اساس طبيعتها الى

- الافيونات الطبيعية natural : وتضم المورفين والكوداايين والثباايين .
- الافيونات نصف المصنعة semisynthetic : وتضم هايدرومورفون , هايدروكودون, اوكسي كودون , المورفين ثنائي الاستيل(الهيروايين) و النيكومورفين و داي بروبانويك مورفين و بنزيل مورفين واثيل مورفين

- الافيونات المصنعة synthetic : وتضم فنتانيل و بثدين و ميثادون و ترامادول و بروبوكسيفين .
- الافيونات الجسمية او الباطنية endogenous: والتي تفرز داخل الجسم وتضم اندورفين و انكفالين وداينورفين .

تصنف المسكنات المركزية على اساس الفعل الى :-

1- الشادات القوية strong agonists

- مورفين morphine
- ميبريدين meperidine
- ميثادون methadone
- هيروبين heroin
- فنتانيل fentanyl
- Sufentanil alfentanil remifentail

1- الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

- كودايين codein
- اوكسي كودون oxycodone
- بروبوكسي فين propoxyphene

2- الشادة – الضادة والشادة جزئياً mixed agonist – antagonint & partial agonists

- بنتازوسين pentazocine
- بيوبرينورفين buprenorphine
- نالبوفين nalbuphine

3- المسكنات الاخرى other analgesics

- ترامادال tramadel

4- الضادات antagonist

- نالوكزون naloxone
- نالتوكزون naltrexone

جدول رقم 19 :بعض خصائص المسكنات المركزية

احتمالية سوء الاستخدام	مدة الفعل / ساعة	اقصى جرعه للبالغين ملغم	الادوية	التصنيف
عالي	5-4	10	morphineمورفين	المسكنات الشادة القوية strong agonists
عالي	4-2	100-50	meperidine ميبريدين	
عالي	5-4	10	methadone ميثادون	
عالي	5-4	0,2	fentanyl فنتانيل	
عالي	0,75-0,25	عن طريق الحقن فقط	alfentanil	
عالي	1,5-1	0,02 الحقن فقط	Sufentanil	
عالي	4-3	3	heroin هيرويين	
متوسط	4-3	60-30	codein كودايين	الشادة متوسطة الفعل moderate agonists
متوسط	4-3	4,5	oxycodone اوكسي كودون	
قليل	3-52-4	120-60	بروكسي فين propoxyphene	
متوسط	8-4	60-45	pentazocine بنتازوسين	الشادة الضادة والشادة جزئيا Mixed agonist – antagonist and partial agonist
عالي	5-4	0,3	بيوبرينورفين buprenorphine	
قليل	1	10	nalbuphine نالبوفين	
لايوجد		لا يستخدم كمسكن	نالوكزون naloxone	antagonists الضادات
لا يوجد		لايستخدم كمسكن	نالتوكزون naltrexone	

الشادات القوية strong agonists

المورفين morphine

وهو أهم المسكنات الموجودة في الافيون الخام يحدث فعاليته البايو لوجية من خلال الارتباط بالمستقبلات المورفينية في الجهاز العصبي المركزي واجهزة اخرى كالجهاز المعدي المعوي والمثانة البولية . ان المورفين يحدث فرط استقطاب الخلية العصبية واثباط تهيج العصب ، كما يحدث اثباط ما قبل الاشتباك لتحرر النواقل العصبية . المورفين يعمل على مستقبلات (كبَا) في الصفيحة 1و2 من المادة الجلاتينية substantia gelatinosa للحبل الشوكي ويمنع تحرر المادة ب substance p التي تتوسط الألم في الحبل الشوكي كما انه يثبط تحرر العديد من النواقل العصبية المحفزة من النهايات العصبية التي تنقل التحفيز المؤلم painful stimuli .

المورفين

تأثيرات المورفين

- الجهاز العصبي : بالجرع العلاجية قد يحدث تأثيرا منبها في البداية يليه تأثيرا مسكنا ومنوما وإحساس بنشوة مع اضطراب التفكير والذاكرة والانتباه وعلامات عدم الاكتراث واللامبالاة ، وبالجرع العالية يحدث النوم المورفيني وتسكينا للألم الحشوي والمركزي والمحيطي ويرفع عتبة الشعور بالألم . وقد اشرنا سابقا الى آليات تأثيره المسكن .
- الجهاز التنفسي : ان المورفين يثبط مركز التنفس في النخاع الشوكي كما انه يقلل حساسية مركز التنفس للضغط الجزئي لثاني اوكسيد الكاربون (pCo_2) ، ويثبط الإفرازات القصبية ويقلص القصبات الهوائية بسبب تحريره للهستامين ، كما انه يثبط مركز السعال في الحبل

الشوكي ، أي ان له تأثيرات مضادة للسعال antitussive ، وعموما يعتبر اثباط مركز التنفس هو السبب الرئيسي لحدوث الوفاة في التسمم الحاد بالمورفينات .

- التأثير على مركز القيء : يحفز المورفين بشكل مباشر منطقة قداح المتقبل الكيمياوي CTZ مؤدياً الى حدوث القيء .

- تحرير الهستامين : المورفين يحفز إفراز الهستامين مؤدياً الى توسع الأوعية الدموية والتعرق وتقلص القصيبات الهوائية .

- التأثير على العين : المورفين يضيق البؤبؤ نتيجة تحفيز مستقبلات (ميو) و (كبَا)

- المورفين يحفز نواة Edinger –Westphal في العصب المحرك البصري oculomotor nerve الذي يحفز الأعصاب اللاودية في العين حيث ينتقل التحفيز من العصب الثالث الى العقدة الهدبية ثم الى العصب اللاودي للعضلة الدائرية مؤدياً الى تقلصها وتضييق البؤبؤ وتعد هذه العلامة من ميزات استخدام المورفين .

- التأثير على الجهاز القلبي الوعائي : ليس للمورفين تأثير كبير على سرعة القلب أو ضغط الدم ماعدا في الجرع العالية التي قد يحصل معها تباطؤ القلب وانخفاض ضغط الدم . وعموما بسبب اثباط التنفس وارتداد ثاني اوكسيد الكاربون يحصل توسع في الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل المخي الشوكي لذا فان المورفين لا ينبغي ان يعطي في جروح الرأس head injury .

- الجهاز المعدي المعوي : يقلل المورفين من إفراز وحركة المعدة ويقلل من حركة الأمعاء وإفرازها ويزيد من شد العضل المعوي وشد عاصرة المخرج ويحدث الإمساك ويستخدم لعالج الإسهال . كما ان المورفين يزيد إفراز الصفراء ويزيد ضغط القنوات الصفراوية نتيجة تقلص عضل الصفراء وتقلص العاصرة الصفراوية ، كما ان المورفين يزيد من إفراز البنكرياس .

- التأثيرات الصماوية :ان المورفين يثبط إفراز الهرمونات المحفزة لإفراز الهرمونات المحفزة للقند gonadotropin وإفراز الهرمون المحفز لإفراز هرمونات قشرة الكضرية وبذا فانه يقلل كل من الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH والهرمون المحفز لقشرة

الغدة الكضرية ، ويقل مستوى التستستيرون والكورتزول ، ويحفز المورفين إفراز البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للاثباط الدوباميني ،كما ان المورفين البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للاثباط الدوباميني ، كما ان المورفين يزيد من إفراز الهرمون المانع للابالة ADH ويقلل حجم البول ، ان تأثيرات المورفين على حرارة الجسم ثناية الطور معتمدة على الجرعة، الجرع القليلة تقلل الحرارة والجرع العالية تزيدها.

الاستخدامات السريرية للمورفين :

إحداث التسكين analgesia : ويستخدم لآلام احتشاء العضلة القلبية ، الآلام الحشوية الحادة ، نوبات تهيج القولون ، الآلام المعوية والكلوية ،الآلام السرطانية الحادة والمزمنة ، يعطى في التحضير للعمل الجراحي (وينهى عن استخدامه في اصابات البطن الجراحية الحادة (التهاب الزائدة الدودية ،التهاب البنكرياس الحاد النزفي ، التهاب البريتون الحاد ،التهاب المرارة الحاد).

- يستخدم في علاج عسر النفس الناجم عن الاستسقاء الرئوي حيث يقلل المورفين من المقاومة الوعائية المحيطية بسبب تأثيره المرخي للأوعية الدموية .

- بسبب احداثه الامساك فان المورفين والادوية المشابهة قد تستخدم في علاج الاسهال الشديد.

- لعلاج السعال : يحدث المورفين اثباط مركز السعال غير ان الكودايين والدكستروميثورفان أكثر استخداما لهذا الغرض خصوصا ان فعالية الكودايين في منع السعال أكثر من المورفين.

الحركية الدوائية للمورفين

امتصاصه من الجهاز الهضمي بطيئا والدواء غالبا لا يعطى عن طريق الفم ، وبالمقارنة فان الكودايين يمتص بشكل جيد عن طريق الفم ويعطى فميا . ولان المورفين يتعرض الى أيض المرور الاول first pass في الكبد لذلك يعطى حقناً عن طريق الوريد او العضل او تحت الجلد . وفي مرضى السرطان الذين يعانون من آلام مزمنة قد يعطى عن طريق الفم على شكل حبوب بطيئة التحرر slow release ، فيما حضرت حديثا محاقن بمقدور المريض حقنها لنفسه . ومن الجدير بالذكر ان المورفينات قد يساء استخدامها بطرق مثل استنشاق مساحيقها او تدخين المورفين الخام والتي تعطي تأثيراً سريعاً .

يتوزع المورفين بشكل سريعفي الجسم ويدخل جميع اجهزة الجسم كما يعبر المشيمة الى الجنين (لا ينبغي استخدامه كمسكن اثناء الولادة) ويعد المورفين اقل ذوبانية في الدهون من الفنتانيل والميثادون والهيروبين لذلك فان وصوله الى الدماغ اقل من هذه الادوية .

يتأيض المورفين بالاقتران بحامض الكلوكورونك في عدة مواقع ويعد مؤيضه مورفين -6- كلوكورنايد فعالا جدا كمسكن ، تطرح المؤيضات المقترنه في البول وكمية قليلة في الصفراء.

المورفين يجب ان تقلل جرعته في الشيوخ لعدة اسباب منها قلة الأيض وانخفاض الوظيفة الكلوية ،كما انه لا ينبغي ان يعطى للرضيع لضعف المقدرة على أيضه ، فترة فعل المورفين 4-6 ساعات (بعض خصائص المسكنات المركزيه ، جدول رقم 19) .

المستحضرات والجرع

المورفين محضر على شكل سلفات في حبوب 15 ،30 ،60 ملغم وشراب 10 ،20 ملغم / 5 مل ، وتحاميل 5 ،10 ،20 ،30 ملغم وحقن 1، 2، 4 ، 5 ملغم /مل .

الاعراض الجانبية

المورفين يحدث القيء، حدة المزاج ، انخفاض الضغط ،ارتفاع ضغط القحف وقد يكون خطيراً في جروح الرأس heading injury ، المورفين يزيد من اختناق الدماغ ischemia وربما يحدث ارتداد البول الحاد في مرضى تضخم البروستات ، ويجب ان يستخدم بحذر او يمتنع عنه في مرضى الربو والعجز الكبدي . في حالات التسمم يحصل غثيان وقيء وجفاف الفم ،تسارع القلب ،النعاس ، تضييق البؤبؤ ، تثبيط التنفس الذي ربما يكون حاداً مؤدياً الى الوفاة فضلا عن الوهط الوعائي الناجم من اثباط المركز الوعائي الحركي vasomotor . ويجب ان يعالج بأيقاف العلاج واعطاء مضادات المورفين .

وتظهر علامات الادمان على المدمنين متمثلة باضطرابات ذهنية ، ضعف الذاكرة ، واضطرابات دموية قلبية ووعائية ، وهبوط الضغط وفقر الدم . واضطرابات غذائية ، وفقدان الشهية ونقص الوزن وتضيق البؤبؤ . وان حرمان المدمن من المورفين يؤدي الى ظهور الاعراض الانسحابية المتمثلة بالتثاؤب والقلق وزيادة الافراز الأنفي والتدمع والتعرق وبعد 24

ساعة تظهر عليه العصبية والتوتر والارق والآلام العضلية وتسارع القلب والتنفس وآلام بطنية. ويعالج باعطاء بدائل المورفين في مراكز طبية متخصصة .

مضادات الاستطباب بالمورفين والتداخلات الدوائية :

تشمل مضادات الاستطباب: حالات القيء الحادة ، الرضع ، تضخم البروستات ، نقص الدرقية ، ارتفاع ضغط القحف ، القصور او العجز الكبدي والبورفريا .

كما انه يجب توخي الحذر من اعطائه مع مضادات الكآبة (المثبطة لأنزيم الاوكسديز أحادي الأمين MAO-Inhibitors وثلاثية الحلقة tricyclic) ومثبطات الجهاز العصبي المركزي الباربجيوريت والكحول ومضادات الذهان كالفينوثيازينات حيث ان هذه الأدوية تآزر فعله المثبط لمركز التنفس والمثبط للمركز المحرك الوعائي .

التحمل والاعتياد tolerance and dependence :

ان الجرع المتكررة من المورفين يحدث لها تحمل للتأثيرات المثبطة للتنفس ،المسكنة ،النشوة والتأثير المنوم للمورفين ولكن لا يحصل تحمل لتأثيره المقلص للبؤبؤ وتأثيره المحدث للامساك. يحدث لدى المستخدمين اعتياد نفسي وجسمي للمورفين والشادات الاخرى ،وان الاعراض الانسحابية منه تتضمن أعراضا حركية ونفسية وكما وضحت سابقا .

مبريدين Meperidine (البيثيدين pethidine)

وهو مسكن مركزي مصنع (فنيل بيبيريدين) لا يرتبط تركيبيا بالمورفين . يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ، يعطى عن طريق الفم والعضل ، للدواء فترة فعل 2-4 ساعة وهي أقصر من المورفين ، يتأيض بازالة المثيل الى نورمبريدين في الكبد ويطرح في البول .

مبريدين

المبريدين أقل فعالية تسكينه من المورفين بعشرة مرات وله نفس الفعالية في اثباط التنفس كما للمورفين، ولكن ليس له فعالية مهمة على الجهاز القلبي الوعائي . وعندما يحقن وريديا فانه يقلل المقاومة الوعائية المحيطية ويزيد جريان الدم المحيطي وربما يزيد سرعة القلب ، كما في المورفين فان المبريدين يوسع أوعية الجملة العصبية ويزيد انتاج السوائل وضغط السائل المخي الشوكي ، لا يحدث تضيق شديد في البؤبؤ وربما يؤدي الى توسعه بسبب فعاليته المشابهة للاتروبين .

يستخدم كمسكن في الالام الحادة ويشار الى انه مسكن لاي ألم شديد . ليست له فعالية مضادة للسعال او موقفة للاسهال واحداثه لارتداد البول اقل ، وبسبب هذه المواصفات فضلا عن قصر فترة فعله فانه المسكن المركزي الذي غالبا يستخدم في الولادة .

ميثادون methadone

انتج من تحوير الداي هيبتان ، ان فعاليات هذا الدواء المصنع مشابهة للمورفين وهو أكثر فعالية من المورفين في الأعطاء الفمي . ان فترة الفعل التسكيني للميثادون مشابهة للمورفين بالرغم من ان عمر النصف له أطول ويرتبط ببروتينات البلازما ويتراكم في الانسجة ، يمتص بشكل جيد من المسلك المعدي المعوي ويؤيض في الكبد ويطرح في البول والصفراء كمؤيضات غير فعالة يستخدم بشكل رئيسي كمسكن ويستخدم للتقليل من الاعراض الأنسحابية للمدمنين على الهيروين والمورفين . يحدث من الأعراض الجانبية مايشابه المورفين ، يحدث له كل من التحمل والأعتياد ولكن الأعراض الأنسحابية منه أقل شده من بقية المورفينات .

O N

ميثادون

الهيروويين heroin

وهو مورفين ثنائي الاستيل ، أحد المسكنات القوية حيث ان 2- 5 ملغم من الهيروويين تعادل فعالية 10 ملغم من المورفين ، عند حقن جرعة علاجية منه تحت الجلد فانه يزيل الألم مع بداية فعل أسرع كونه أكثر ذوبانية في الدهون من المورفين ولكن فترة فعله أقصر منه. يتحول في الجسم الى مورفين، ان احداثه للنشوة وبالتالي الادمان عليه أكثر من المورفين لذا لا يستخدم طبيا .

الهيروويين

فنتانيل fentanyl

ويستخدم هذا الدواء للتخدير وهو اكثر فعالية من المورفين وبداية فعله اسرع وفترة فعله اقل وقد تم التطرق اليه في المخدرات العامة .

سفنتانيل sefentanil وهو اكثر فعالية من فنتانيل وأسرع فعلا وأقصر فترة فعل منه ، اما **ألفنتانيل alfentanil** فهو اقل فعالية من الفنتانيل واسرع منه فعلا واقصر فترة فعل لكنه أقل فعالية ، **رميفنتانيل remifentanil** ايضا أقل فعلا من فنتانيل ويستخدمون كمساعدين adjunct للتخدير العام (التراكيب الكيمياويه ذكرت في فصل المخدرات العامه).

الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

كودايين codeine

انه مسكن متوسط الفعل له (10/1) قوة المورفين التسكينية ، ويحدث اثباط تنفسي أقلل كما انه يحصل الميل للادمان عليه أقل من المورفين ، ان 15% من الكودايين تتأيض في الجسم

الى مورفين ولكن فعالية الكودايين تعود الى الكودايين نفسه ، يستخدم الكودايين في العديد من المستحضرات كمسكن ممزوجا مع المسكنات الطرفية peripheral analgesics كما مع الاسيتامينوفين . غالبا ماتستخدم هذه المستحضرات لعلاج الالام التي لا تفيد فيها المسكنات الطرفية بمفردها غير انه غير كافي لأزالة الألم بعد العمليات الجراحية بمفرده .

كودايين

الكودايين يعطى عن طريق الفم بجرعة 10-15 ملغم كمثبط للسعال لاثباطه مركز السعال في النخاع الشوكي . وللتسكين قد يعطى عن طريق الفم اوالحقن الوريدي بجرعة 5-64 ملغم معتمدا على حجم وعمر المريض وطبيعة الألم .

أوكسي كودون oxycodone

انه مسكن تعادل 10-15 ملغم منه فعالية 10 ملغم من المورفين او 120 ملغم من الكودايين ، وبعد الأعطاء الفمي فان التأثير المسكن يبدأً خلال 10-15 دقيقة ويصل ذروة التأثير بعد 45 دقيقة ويستمر 3-6 ساعات . يستخدم في الآلام المتوسطة و الشديده مثل الآلام الناجمة عند الجروح وانزياح المفاصل وآلام الكسور والآلام العصبية وآلام مابعد الولادة وقد مزج بعدة مستحضرات مع المسكنات الطرفية كالاسبرين والفيناستيل والكافايين .

اوكسي كودون

ميل المتعاطين له للادمان عليه اقل من المورفين ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار والضعف والغثيان والقيء والامساك والشري urticaria والهرش الجلدي . اما اثباطه للجهاز القلبي الوعائي والتنفسي فهي مشابهة للكوداايين .

بروبوكسي فين propoxyphene

يستخدم كمسكن ويرتبط كيمياوياً بالميثادون لكنه 12-15 مرة أقل منه فعالية كمسكن وفي الجرع المتكافئة دوائيا فأن له خصائصا واعراضا جانبية مشابهة لبقية المسكنات المركزية . يعطى بجرعة 60-120 ملغم عن طريق الفم وتكون فترة التسكين 4-5 ساعات .

بروبوكسي فين

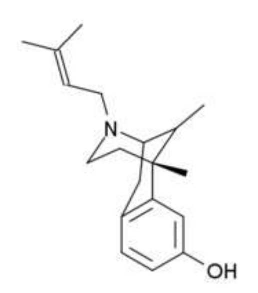
الشادة – الضادة والشادة جزئيا

بنتازوسين pentazocine

وهو من المسكنات التي لها فعل مختلط شاد- ضاد agonist- antagonist حيث ان لها فعلا مضاد للمورفين (تغلق مستقبلات ميو M ودلتا) ، وهي مسكنات جيدة من خلال فعلها الشاد على مستقبلات (كبَا) وانها لاتحدث اضطرابات ذهنية مثل النالورفين وأقل من المورفين في احداث النشوه (السرور) euphoria . يعطى بجرعة 30- 50 ملغم (4 مرات أقل فعالية من المورفين) وفترة فعله 3-4 ساعات . يستخدم لتسكين الالام المتوسطة ويستخدم بدل من المورفين لعلاج اعراض الحرمان المورفيني في علاج المدمنين على المورفين ، ربما يعطى عن طريق الفم او الحقن ، في الجرع العالية يحدث الدواء اثباط تنفسي من الممكن عكسه

بالنالوكزون ، ويقلل حركة الجهاز الهضمي . الجرع العالية تزيد ضغط الدم وتحدث القلق ،الهلوسة والكوابيس الليلية وتسارع القلب والدوار .

لا يفضل استخدامه لدى مرضى الجلطة القلبية لانه يزيد معدل الضغط الابهري aortic pressure وضغط الشريان الرئوي ويزيد عمل القلب . كما ان الدواء يقلل الجريان الدموي الكلوي ، ويحصل التحمل والاعتياد عليه مع الاستخدام المتكرر .



بنتازوسين

بيوبرينورفين Buprenorphine

ايضا يعمل كضاد على مستقبلات (ميو) يتميز بانه لايحدث الأدمان او التعود عليه بسبب خواصه المضادة للمورفين ، يستخدم بديلا عن المورفين في ازالة آلام احتشاء عضلة القلب وآلام مابعد الجراحة .

بيوبرينورفين

الجرعة 3ر0 - 6ر0 ملغم بالعضل يكرر عند الحاجة كل 6-8 ساعات كما بالامكان حقنه وريدياً ببطئ . يؤيض بالانزيمات الكبدية بازالة مجموعة الألكيل والاقتران بحامض

الكلوكورونك ويطرح عن طريق الصفراء والبول ، يحدث أعراضا جانبية منها النعاس والقيء والغثيان والدوار والاثباط التنفسي الذي لا يمكن عكسه بالنالوكزون nalaxone .

نالبوفين nalbuphine

يشبه البنتوزوسين حيث يستخدم لعلاج الآلام المزمنة غير انه لا يحدث تأثيرات على القلب كما ان احداثه للتأثيرات النفسية اقل من البنتوزوسين ويحدث الدواء اثباطا تنفسيا . 10 ملغم من النالبوفين تعادل في فعاليتها المسكنة 10 ملغم من المورفين وان الاثباط التنفسي متساويا لكلا الجرعتين من الدوائين .

أعراضه الجانبية تتضمن النعاس والميل للنوم ، التعرق ،الصداع ، النشوه .نصف عمر الدواء 5 ساعات .

HO
O
OH
N
HO

نالبوفين

المسكنات الاخرى

ترامادول tramadol

وهو مسكن مركزي يرتبط بمستقبلات (ميو) كما انه يثبط قليلا أعادة التقاط النورابنفرين والسيروتونين ، فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين ، الدواء يتأيض في الكبد وأحد مؤيضاته فعالا . يستخدم للآلام المتوسطة والشديدة ، قد يحدث تفاعلات تأقية anaphylactic ، يجب تحاشي اعطاءه في مرضى الصرع خصوصا الذين يتعاطون الكاربامازبين لانه يزيد من أيضه بسبب الحث الانزيمي ، كما يتحاشى اعطاءه في مرضى الكآبة الذين يتعاطون مثبطات الاوكسديز احادي الامين او مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة او مضاددات الكآبة المثبطة لاعادة التقاط السيروتونين .

تأثيراته الجانبية : الغثيان والقيء وجفاف الفم واثباط مركز التنفس ، وتظهر أعراض متلازمة الانسحاب عند الانسحاب منه .

ترامادول

مضادات المورفينات

نالوكزون naloxone

وهو مشتق ن - أليل للأوكسي مورفون وهو ضاد للمورفينات يستخدم في علاج الاثباط التنفسي، والأغماء ، والتأثيرات الوعائية للمورفينات وخلال 1-2 دقيقة من حقنه ، ليس له فعالية شادة لذلك فانه لا يثبط التنفس ، وهو ضاد بغض النظر عن طبيعة المستقبلات المشغولة بالدواء المورفيني غير ان جرعة أكبر ربما تكون مطلوبة كمضاد للمورفينات الشادة – الضادة مقارنة بالجرعه المطلوبه لمضاددة المورفين ، جرعة البالغين من النالوكزون هي 4ر0 - 2 ملغم وريديا خلال فترات 2-3 دقائق حسب الحاجة ، وتستطيع هذه الجرعة الوريدية معالجة الاثباط التنفسي خلال 30 ثانية ، حيث ان فعله سريع ويستمر 45 دقيقة او اكثر ولان المورفينات غالبا ماتكون طويلة المفعول لذا يتطلب حقن النالوكزون عدة مرات وربما يتطلب التسريب الوريدي . غالبا يعطى حقنا، ويتأيض في الكبد وتقترن مؤيضاته بحامض الكلوكورنك . في الولادة فان الام التي اخذت أحدى المورفينات ربما تحتاج اعطاء جرعة من النالوكزون قبل الولادة لعكس الاثباط التنفسي لدى الجنين ومن الممكن ان يحقن النالوكزون الى الجنين عبر الحبل السري .

نالوكزون

نالتريكزون naltrexone

وله فعل مشابه للنالوكزون وله فترة فعل أطول منه ثلاث مرات ، كما ان من الممكن اعطاءه فميا . ان جرعة فمية مفردة منه تستطيع غلق تأثيرات الهيرويين لمدة 48 ساعة ويعطى مع الكلوندين clonidine وأحيانا مع بروبرينورفين bruprenorphine للعلاج السريع للتسمم بالمورفينات . كما انه جيد لعلاج الكحولية بآلية غير معروفة ولكن تفضل عليه البنزوزبينات .

من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء وآلام المفاصل وآلام وتشنجات بطنية وقد سجلت عليه سمية على الكبد ويحذر اعطاءه لمرضى التهاب الكبد الحاد او مرضى الفشل الكبدي .

HO
OH
N
O
O

نالتريكزون

المصـــــــادر

- Aminoff , MJ (ed.) Neurology and general medicine :Neurological aspects of medical disoders.3rd ed .Churchill-Livingston,Newyork , 2001.

-Bone, I.; Fuller , F (ed.); Neurology in practice:Epilepsy , J.Neurol. Neurosurg . Psychiatry, 2001,70 (suppl I).ii1-27

-Bone, I.; Fuller, F (ed.); Neurology in practice : Sleep and coma. J.Neurol. Neurosurgery. Psychiatry,2001,70(suppl II).i1-27.

-Clark ,WG.;Brater , DC.; and Johnson,AR.;Goth's medical pharmacology, 13th ed . Mosby year book , 1992 .

-Ebadi , M. Phrrmacology : An illustrated Review with questions and explanations. 3rd ed . Little , Brown and Company , Boston,1996.

-Foster , RW.; Basic pharmacology , 4th ed . Butter Worth- Heinemann ,2000.

-Gilman , AG.; Rall,TW.;Nies , AS.; and Taylor ,P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics , 8th ed. Pergamon Press , New York , 1990.

-Grahame –Smith DG.; and Aronson , JK.; Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy . 3rd ed. Oxford University Press , 2002.

-Harvey , RA.; Champe , PC.; Howland , RD.; And Mycek ,MJ.; Lippincott's illustrated reviews , pharmacology ,3rd ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2006.

-Haslett , C.;Chilvers , ER.; Boon , NA.; and Colledge , NR.; Davidson's principles and practice of medicine .19th ed .Churchill-Livingstone , 2002.

-Harvey , RA.;Champe , PC.;Finkel , R.;Cubeddu , L.; and Clarke , MA.; Lippincotts illustrated reviews pharmacology , 4th ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2008.

Hinter , N.; And Nagle , B.Pharmacology : An introduction . Boston 2005 .

-Kalant , H.; Roschlan , WHE.; and sellers , EM. Principles of medical pharmacology , 4th ed .University of Toronto , Canada ,1985.

-Katzung , BG.; Basic and clinical pharmacology .11th ed .Mac Graw – Hill ,2006 .

-Kruk , ZL.;and Pycock , CJ.; Neurotransmitters and drugs , 5th ed, Chapman and Hall ,London , 2001.

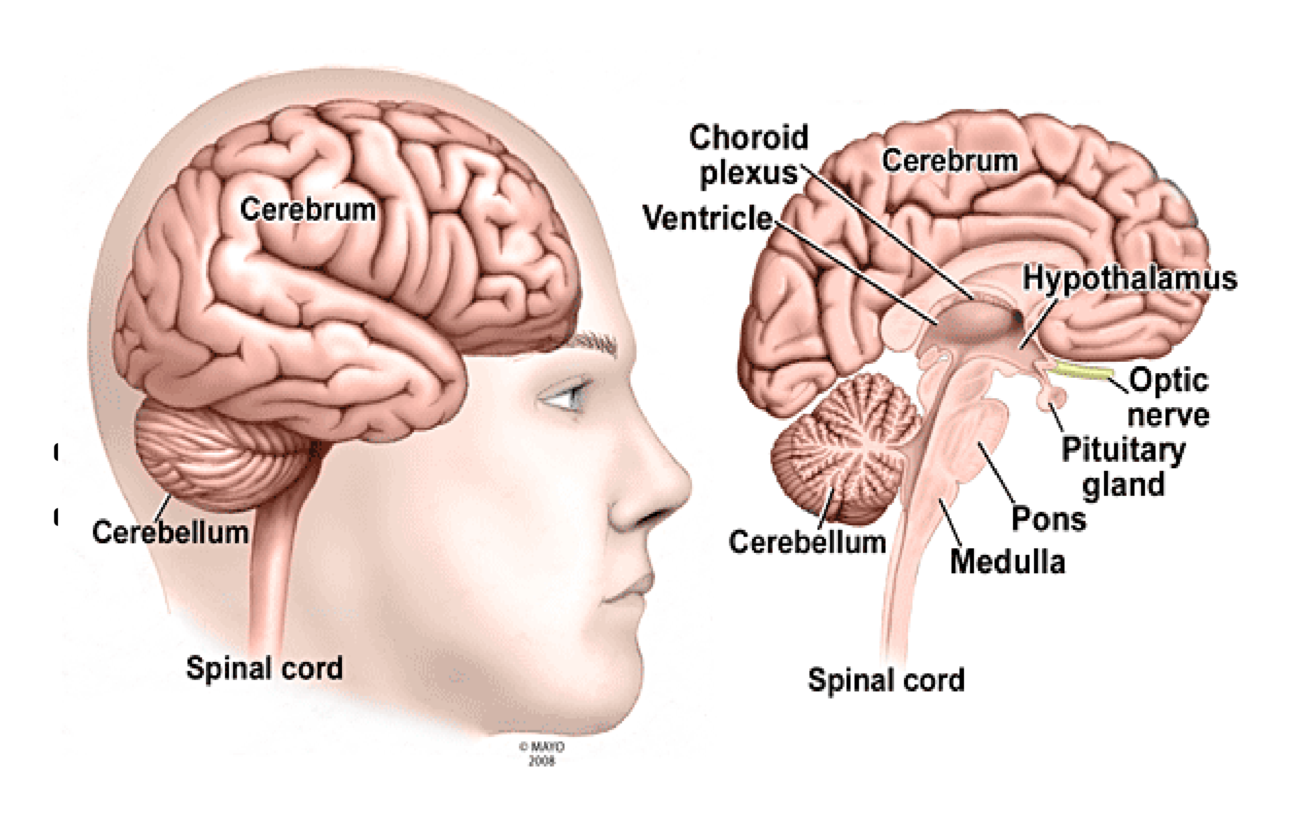
-Modell , W.; Drug of choice .C.V.Mosby company , 2004.

-Rang , HP.; Dale , MM.; Ritter , JM.; and Flower , RJ. Pharmacology . Elsevier 2007.

-Rang , HP. The receptor concept : Pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol .2006 , 147 suppl : S 9-16.

الفهرست

Pharmacology of Nervous System



Prof. Dr. Ali Esmail Al-Snafi

Presedent of Thi qar University

2009